

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 41 42 366 A 1

21 Aktenzeichen: P 41 42 366.6
22 Anmeldetag: 20. 12. 91
43 Offenlegungstag: 24. 6. 93



REFERENCE AD

51 Int. Cl.⁵:
C 07 D 235/08
C 07 D 235/20
C 07 D 233/68
C 07 D 471/04
C 07 D 215/233
C 07 D 241/44
C 07 D 403/14
C 07 D 403/04
C 07 D 403/12
C 07 D 417/04
A 61 K 31/47
A 61 K 31/415

DE 41 42 366 A 1

// (C07D 471/04,221:00) C07D 235:00,401/12,257/04,239/28,213/24,279/02,275/02,521/00 (A61K 31/47,31:415)
A61K 31:66,31:44, 31:505

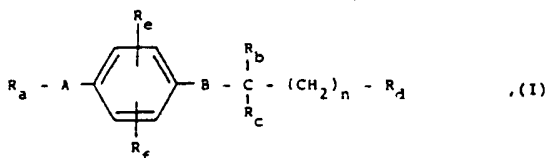
71 Anmelder:
Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, DE

61 Zusatz zu: P 41 23 341.7

72 Erfinder:
Ries, Uwe, Dipl.-Chem. Dr.; Narr, Berthold,
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Hauel, Norbert,
Dr., 7951 Eberhardzell, DE; Wienen, Wolfgang,
Dipl.-Chem. Dr., 7951 Apfingen, DE; Meel, Jacques
van, Dr., 7951 Mittelbiberach, DE; Entzeroth,
Michael, Dipl.-Chem. Dr., 795 Warthausen, DE

54 Phenylalkylderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

57 Die Erfindung betrifft Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel

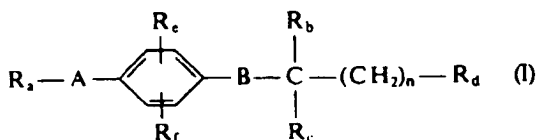


in der
R_a bis R_d, A, B und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die neuen Verbindungen stellen insbesondere Angiotensin-Antagonisten dar.

DE 41 42 366 A 1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel



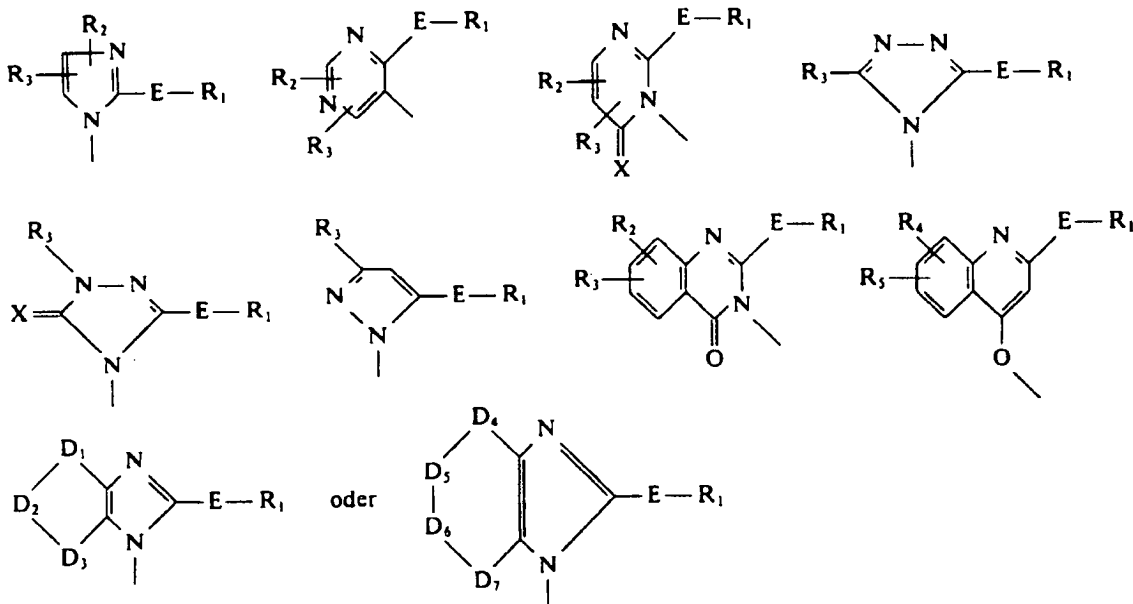
und die Verbindung 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]imidazo[4,5-b]pyridin, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet
n die Zahl 0 oder 1,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Sulfenyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe, eine Alkylidengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,1-Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe oder durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,

R_a ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Phenylalkylsulfonyloxygruppe oder eine Gruppe der Formel



in denen

einer der Reste D₁, D₂ oder D₃ eine Methylen- oder Iminogruppe und die verbleibenden Reste der Reste D₁ bis D₃ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann und eine der Methingruppen durch den Rest R₅ und gegebenenfalls eine weitere der Methingruppen durch den Rest R₄ substituiert sein kann,

null, einer oder zwei der Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R₄ und eine weitere Methingruppe durch den Rest R₅ substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Cycloalkylgruppe, durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Allyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe substituierte Iminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenyl- oder Phenylalkylgruppe substituierte Iminogruppe,

R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten gesättigten und ungesättigten Alkylteile jeweils durch eine Cycloalkylgruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder α,α -Difluoroethangruppe substitu-

iert sein können, eine Perfluoroalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe, die durch eine Trifluoromethylgruppe oder eine Alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann,
 R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Perfluoroalkylgruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyano- oder Nitrogruppe,
 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Perfluoroalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch Fluoratome substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Imidazol-1-yl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Phthalimido-, $R_6\text{COO-}$, $R_7\text{S-}$, $R_7\text{SO-}$, $R_7\text{SO}_2\text{-}$, $R_7\text{CO-}$, $R_7\text{NHCOO-}$, $R_7\text{NHCO-}$, $R_7\text{NHCONR}_7\text{-}$, $R_8\text{CONR}_7\text{-}$ oder $R_8\text{SO}_2\text{NR}_7\text{-}$ Gruppe substituiert ist, wobei
 die Triazolylgruppe zusätzlich mit einer Acetoxy- oder Alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann und
 R_6 eine Alkyl- oder Perfluoroalkylgruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Adamantyl-, Naphthyl-, Naphthylmethyl- oder Naphthylethylgruppe,
 R_7 ein Wasserstoffatom und die für R_6 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,
 R_8 die für R_7 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, $R_7\text{O-}$ oder $(R_7)_2\text{N-}$ Gruppe darstellen,
 R_4 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Cycloalkylgruppe, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und
 R_5 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Perfluoroalkylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylteile jeweils durch eine Heteroaryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl-, Tetrazol-5-yl-aminocarbonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Heteroarylamino-sulfonyl- oder Alkylcarbonylamino-sulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können,
 eine Alkoxygruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position durch eine Imidazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, oder eine Phenylalkoxygruppe,
 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,
 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Acylamino-groupe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylamino-groupe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-groupe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylen-groupe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
 eine Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureimino- oder Bicycloalken-2,3-dicarbonsäureiminogruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalkenteil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
 eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des

oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe, eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann, oder eine $R_{11}-NR_{10}-CO-NR_9$ -Gruppe, in der R_9 , R_{10} und R_{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellt, auch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen, insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen R_a bis R_f , A, B und n mit der Maßgabe wie vorstehend erwähnt definiert sind, daß

D_4 bis D_7 mit den zusätzlichen Maßgaben (a) bis (j) Methingruppen darstellen oder D_7 ein Stickstoffatom und die Reste D_4 , D_5 und D_6 mit den zusätzlichen Maßgaben (a) bis (g) und (k) bis (m) oder (a) bis (g) und (n) bis (p) Methingruppen darstellen oder einer der Reste D_4 , D_5 oder D_6 ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste der Reste D_4 bis D_6 sowie D_7 Methingruppen darstellen oder zwei der Reste D_4 bis D_7 Stickstoffatome und die verbleibenden Reste der Reste D_4 bis D_7 Methingruppen darstellen, mit den zusätzlichen Maßgaben, daß entweder

- (a) n die Zahl 1 darstellt oder
- (b) E mit Ausnahme der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung die für E vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (c) A mit Ausnahme der Methylengruppe die für A eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (d) B mit Ausnahme des Sauerstoffatoms die für B vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (e) R_b mit Ausnahme der Carboxylgruppe die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (f) R_c mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_c vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (g) R_d mit Ausnahme der Phenylgruppe die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (h) R_1 mit Ausnahme der n-Butylgruppe die für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (i) R_4 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 7 die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (j) R_5 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder, daß,
- (k) R_1 mit Ausnahme der Ethylgruppe die für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (l) R_4 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 7 die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (m) R_5 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 5 die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (n) R_1 mit Ausnahme der n-Propylgruppe für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (o) R_4 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (p) R_5 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und

die übrigen Reste die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei zusätzlich eine bei den vorstehend erwähnten Definitionen der Reste D_4 bis D_7 erwähnte Methingruppe durch den Rest R_4 und eine weitere bei den vorstehend erwähnten Definitionen der Reste D_4 bis D_7 erwähnte Methingruppe durch den Rest R_5 substituiert sein kann, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkylteile jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie unter "eine Arylgruppe" eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Al-

kanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Naphthylgruppe und unter "eine Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu verstehen ist.

Die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_a ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Phenylalkylsulfonyloxygruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte dar und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, da diese Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen vorstehend erwähnten Phenylalkyl-derivate, wobei die entsprechenden O-substituierten Phosphono- oder Phosphato-Verbindungen sowie die entsprechenden Cyano-, Alkoxy-carbonyl- oder Triphenylmethylverbindungen zugleich auch wertvolle Zwischenprodukte darstellen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit neue Arzneimittel, welche eine der oben erwähnten pharmakologisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ein entsprechendes physiologisch verträgliches Additionssalz enthalten und insbesondere zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasen-erkrankungen geeignet sind.

Für die bei der Definition durch die Reste D_4 , D_5 , D_6 und D_7 eingangs erwähnten heteroaromatischen Reste kommt die Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino- oder Pyridazinogruppe, welche im Kohlenstoffgerüst durch die Reste R_4 und R_5 substituiert sein können, in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

- (i) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (ii) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und
- (iii) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

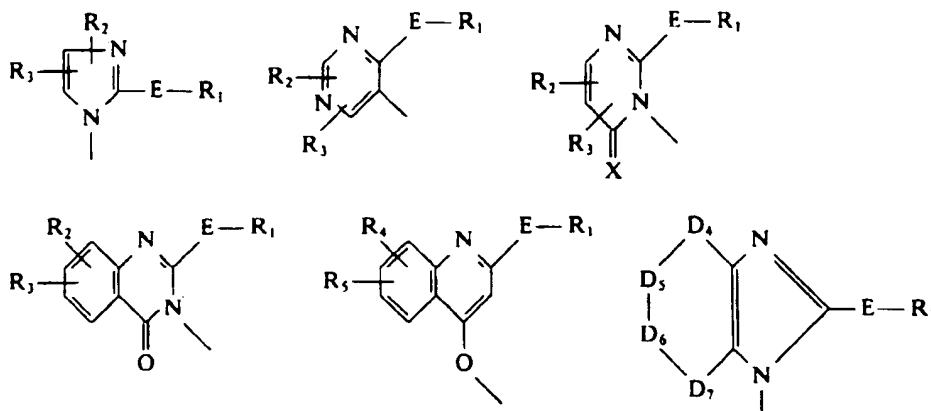
diejenigen, in denen

n die Zahl 0 oder 1,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe oder durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,

R_a eine Gruppe der Formel



in denen

null, einer oder zwei der Reste D_4 , D_5 , D_6 oder D_7 ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D_4 , D_5 , D_6 oder D_7 jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R_4 und eine weitere Methingruppe durch den Rest R_5 substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom.

- R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten gesättigten und ungesättigten Alkylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy- oder Aminogruppe substituiert sein können, oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 5
- R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyano- oder Nitrogruppe,
- R₃ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch Fluoratome substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine R₆COO-, R₇S-, R₇SO-, R₇SO₂-, R₇CO-, 10 R₇NHCOO-, R₇NHCO-, R₇NHCONR₇-, R₈CONR₇- oder R₈SO₂NR₇-Gruppe substituiert ist, wobei R₆ eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenylethylgruppe,
- R₇ ein Wasserstoffatom und die für R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,
- R₈ die für R₇ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, darstellen, 15
- R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und
- R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
- eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylteile jeweils durch eine Heteroaryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-gruppe mono- oder disubstituiert sein können 20
- eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
- eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe, 25
- eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, 30
- eine Phthalimino- oder Homophthaliminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können, 35
- eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-Gruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, 40
- einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankon- 45
- densierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Tri- 50
- fluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
- eine R₁₁ - NR₁₀ - CO - NR₉-Gruppe, in der 55
- R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkylgruppe, 60
- R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,
- R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
- R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatomen eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe oder 65
- R₉ und R₁₁ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,
- R_b eine Cyano-, Carboxy-, Arylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, Sulfo-, Alkylcarbonyl-

minosulfonyl-, Arylcarbonylaminosulfonyl-,
 Alkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Arylcarbonylaminosulfonylmethyl-,
 Phosphino-, O-Alkyl-phosphino-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O-Dialkylphosphono-, Phosphono-methyl-,
 O-Alkyl-phosphono-methyl-, O,O-Dialkylphosphono-methyl-, Phosphato- oder O-Alkyl-phosphatogruppe,
 5 eine gegebenenfalls durch eine Phenylalkyl- oder Triphenylmethylgruppe substituierte 1H-Tetrazolyl- oder
 1H-Tetrazolylalkylgruppe, eine Alkylsulfonylamino-carbonyl- oder Perfluoralkylsulfonylamino-carbonylgruppe
 mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlen-
 stoffatomen oder eine Aralkoxy-carbonylgruppe,
 R_c ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Benzyl-, Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe und
 10 R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder ver-
 zweigte Alkenyl-, oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylal-
 kylgruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen
 mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, eine Biphenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,
 R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn,
 15 R₃ eine Phthalimino- oder Homophthaliminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe
 durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in
 einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die
 vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die
 20 Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-
 gruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyliminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine
 Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring,
 der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel-
 25 oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen
 Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen
 heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder
 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-,
 n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine
 30 Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des
 gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder
 zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankon-
 densierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder
 35 Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy- Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoyl-
 amino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-,
 Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubsti-
 tuiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein
 können und gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6
 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
 40 eine R₁₁—NR₁₀—CO—NR₉-Gruppe, in der R₉ bis R₁₁ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 auch Chlor- oder Bromatome, Methyl- oder Methoxygruppen bedeuten,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
 die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkyl- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkyl-
 teile jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie
 45 unter "eine Arylgruppe" eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-,
 Alkyl-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei der
 Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Naphthylgruppe und
 unter "eine Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff-
 oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Imino-
 50 gruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3
 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-
 atom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu
 verstehen ist,
 deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

- (i) 2-n-Butyl-1-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (ii) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und
- (iii) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

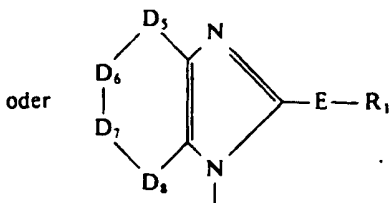
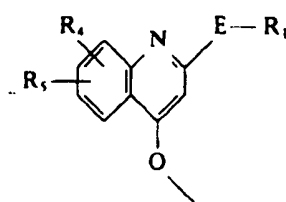
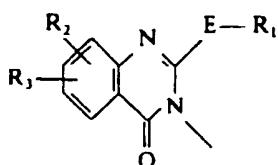
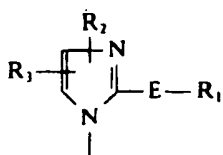
diejenigen, in denen

n die Zahl 0,

A eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylidengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Imino-, Methylimino- oder Acetylaminogruppe,

R_a eine Gruppe der Formel



in denen

null, einer oder zwei der Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R₄ und eine weitere Methingruppe durch den Rest R₅ substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₂ ein Wasserstoff, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R₃ eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

eine Amino- oder Nitrogruppe,

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte

Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine

Benzolsulfonylgruppe darstellt, wobei der vorstehend erwähnte Phenylkern durch eine Methyl- oder Methoxy-

gruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogrup-

pe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine

Phthalimino-, Homophthalimino- oder Isoindolin-1-on-yl-gruppe,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimi-

dazol-2-yl-gruppe oder

eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3

Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe,

R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

R₉ und R₁₁ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

R₆ eine Carboxy-, 1H-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphono- oder Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit je-

weils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Phenylgruppe,

R₈ eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Cyclohexyl-

methyl-, Phenyl-, Biphenyl-, Methoxyphenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl- oder Naphthylgruppe,

R₉ und R₁₁ Wasserstoffatome und, wenn

R₅ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte

Benzimidazol-2-yl-gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogrup-

pe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der R₉ bis R₁₁ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

auch Methoxygruppen, Chlor- oder Bromatome bedeuten, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren

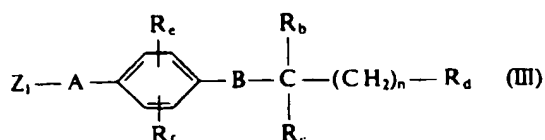
Enantiomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_a-H (II)

in der R_a wie eingangs definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



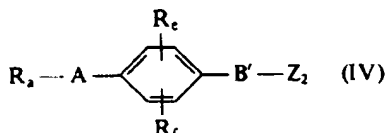
in der A, B, n und R_e bis R_f wie eingangs definiert sind und Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt, und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch möglicher Regio-Isomeren, welches gewünschtenfalls anschließend, vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid, in die entsprechenden Isomeren aufgetrennt wird.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

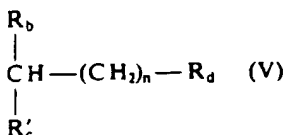


in der

R_a , R_e , R_f und A wie eingangs definiert sind,

B' eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



R_b , R_d und n wie eingangs definiert sind und

R_c' eine Alkoxy-carbonylgruppe darstellt, erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse und/oder Decarboxylierung.

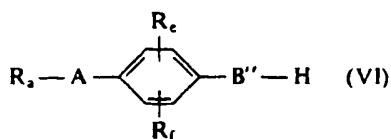
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die anschließende Decarboxylierung wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 50°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 60°C und der Siedetemperatur

des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

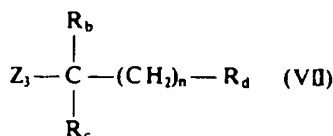
c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_e , R_f und A wie eingangs definiert sind und

B'' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Imino-



in der

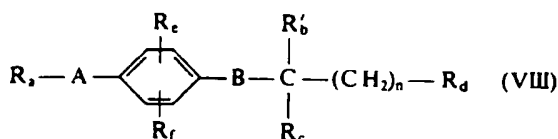
R_b bis R_d und n wie eingangs definiert sind und

Z_3 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet, und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumacetat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe darstellt: Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_e bis R_f , A, B und n wie eingangs definiert sind und

R_b' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppen darstellt.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thiolester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe oder die Tetrazolylgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe, Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, mittels Thermolyse in eine Carboxygruppe und Ester mit Aalkanolen, z. B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe übergeführt werden.

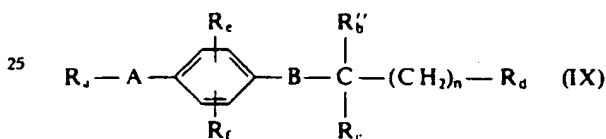
Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxgruppe übergeführt werden.

Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z. B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

- 5 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

- 10 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators sowie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe, eine Vinylidengruppe zur entsprechenden Alkylidengruppe oder eine Zimtsäuregruppe zur entsprechenden Phenylpropionsäuregruppe, mitreduziert oder durch Wasserstoffatome, z. B. ein Halogenatom durch ein Wasserstoffatom, ersetzt werden.

- 20 e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt: Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der

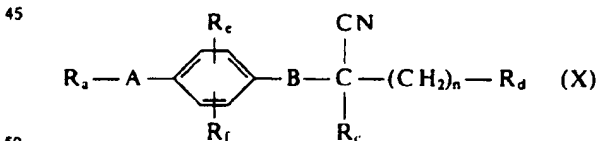
R_a, R_c bis R_f, A, B und n wie eingangs definiert sind und

R_b'' eine in 1- oder 2-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt.

Als Schutzrest kommt beispielsweise die Triphenylmethyl-, Tributylzinn- oder Triphenylzinnguppe in Betracht.

- 35 Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Halogenwasserstoffes, vorzugsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoff, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder alkoholischem Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Methanol, Methanol/Ammoniak, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, oder auch, falls die Umsetzung in Gegenwart von alkoholischem Ammoniak durchgeführt wird, bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 100 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 140°C.

- 40 f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

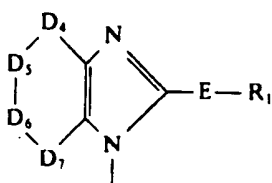


50

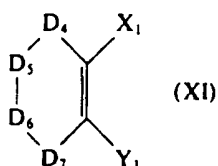
in der R_a, R_c bis R_f, A, B und n wie eingangs definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen.

- Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 125°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise entweder die Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkali-azid, z. B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt oder das im Reaktionsgemisch bei der Umsetzung mit einem Salz der Stickstoffwasserstoffsäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, welche außerdem zweckmäßigerweise im Reaktionsgemisch durch Umsetzung von Aluminiumchlorid oder Tributylzinnchlorid mit einem Alkali-azid wie Natriumazid hergestellt werden, erhaltene Tetrazolidsalz anschließend durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freigesetzt.

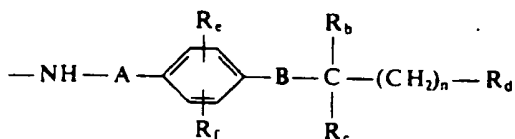
- 60 g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Gruppe der Formel



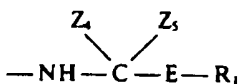
darstellt:
Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der D_1 bis D_7 wie eingangs definiert sind, einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



und der andere der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei

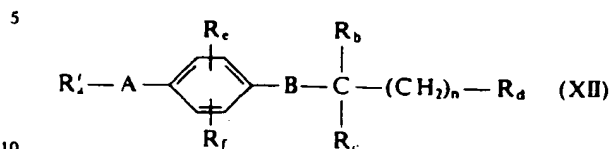
R₁, A, B, E, n und R_b bis R_l wie eingangs definiert sind, Z₄ und Z₅, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z₄ und Z₅, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel XI verwendeten Acylierungsmittels, z. B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

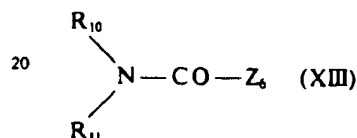
Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel XI im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-aminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel $R_a-E-COOH$ oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung hergestellt wird. Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

Die anschließende Reduktion des erhaltenen N-Oxids der Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdiithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine $R_{11}-NR_{10}-CO-NR_9$ -Gruppe darstellt:
Umsetzung einer Verbindung der Formel



in der
 R_b bis R_f , A, B und n wie eingangs definiert sind und
 R'_a einen der für R_a eingangs erwähnten Reste darstellt, in dem R_5 eine Aminogruppe, eine Alkylaminogruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, mit einer Verbindung der Formel

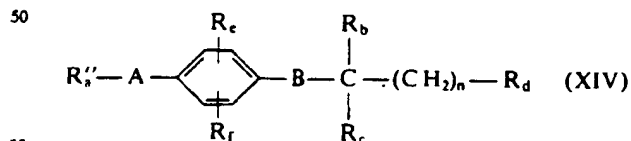


in der
 R_{10} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 R_{11} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
einer der Reste R_{10} oder R_{11} auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder
 R_{10} und R_{11} zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyliminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe und
 Z_6 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Chlor- oder Bromatom oder auch, wenn einer der Reste R_{10} oder R_{11} ein Wasserstoffatom darstellt,
 Z_6 zusammen mit R_{10} oder R_{11} eine Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen.

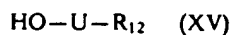
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenchlorid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Triethylamin oder Pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl oder Biphenylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellt:

Acylierung einer Verbindung der Formel



in der
 R_b bis R_f , A, B und n wie eingangs definiert sind und
 R''_a einen der für R_a eingangs erwähnten Reste darstellt, in dem R_5 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel



in der
U eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und
 R_{12} eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Phenylalkyl-, Naphthyl- oder Cycloalkylgruppe oder auch, wenn U eine Carbonylgruppe darstellt, ein

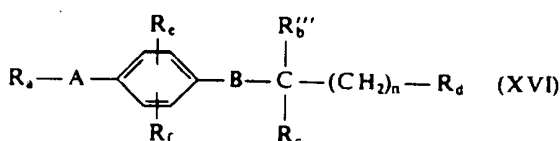
Wasserstoffatom bedeuten, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten wie deren Säurehalogenide, Säureestern oder Säureanhydriden.

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der Formel XV kommen beispielsweise deren Ester wie der Methyl-, Ethyl- oder Benzylester, deren Thioester wie der Methylthio- oder Ethylthioester, deren Halogenide wie das Säurechlorid, deren Anhydride oder Imidazolidine in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden wie Essigsäureanhydrid, mit deren Estern wie Essigsäureäthylester, mit deren Halogeniden wie Acetylchlorid oder Methansulfonylchlorid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C , durchgeführt.

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Phosphono- oder O-Alkylphosphonogruppe darstellt:

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A , B , R_a , R_c bis R_f und n wie eingangs definiert sind und

R_b''' eine O-Alkyl- oder O,O-Dialkyl-phosphonogruppe darstellt, in welcher der Alkylteil jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol oder Isopropanol zur Herstellung einer entsprechenden O-Alkylphosphonoverbindung der allgemeinen Formel I in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid oder Kaliummetholat oder zur Herstellung einer entsprechenden Phosphonoverbindung der allgemeinen Formel I in Gegenwart einer Säure wie Bromwasserstoffsäure bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Eine Phosphonoverbindung der allgemeinen Formel I wird besonders vorteilhaft durch Umsetzung einer entsprechenden O-Alkyl- oder O,O-Dialkylverbindung der allgemeinen Formel XVI mit Brom-/Trimethylchlorisilan in Acetonitril und anschließende Hydrolyse mittels Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 oder R_3 eine Nitrogruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 und R_3 eine Aminogruppe darstellt, übergeführt werden oder

erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Iminogruppe darstellt, so kann diese mittels Alkanoylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe darstellt, oder

erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Iminogruppe darstellt, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe darstellt.

Die nachträgliche Reduktion der Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators mit Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfat oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 40°C , durchgeführt.

Die anschließende Alkanoylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden wie Essigsäureanhydrid, mit deren Estern wie Essigsäureäthylester, mit deren Halogeniden wie Acetylchlorid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C , durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diäthylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, mit einem Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Ethyljodid, Isopropylbromid,

Dimethylsulfat, Diethylsulfat oder p-Toluolsulfonsäuremethylester vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktiven Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid getrennt werden.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.

So werden beispielsweise substituierte Pyrimidine der allgemeinen Formel II in der EP-A 04 24 317, substituierte Pyrimidinone in der EP-A 04 07 342 und EP-A 04 19 048, substituierte Triazole in der EP-A 04 09 332, substituierte Triazolinone, Triazolthione und Triazolimine in der EP-A 04 12 594, substituierte Pyrazole in der EP-A 04 11 507, substituierte Chinazolinone in der EP-A 04 11 766, substituierte Chinoline in der EP-A 04 12 848, fünfgliedrige kondensierte Imidazoderivate in der EP-A 04 07 102, Benzimidazole in der EP-A 03 92 317, Imidazopyridine und Purine in der EP-A 04 00 974 und EP-A 03 99 731 und substituierte Imidazole in der EP-A 02 53 310 beschrieben.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Alkohols mit Halogenwasserstoff, mit Tetrabrommethan/Triphenylphosphin oder mit einem entsprechenden Sulfonsäurehalogenid.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, IX, X, XII, XIV und XVI erhält man durch Alkylierung einer entsprechenden Verbindung mit einer zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III analogen Verbindung.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Additionssalze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie stellen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, her.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol,
- B = 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol,
- C = 2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- D = 2-Methyl-4-[4'-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin,
- E = 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-chinazolin-4-on-semihydrat,
- F = 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- G = 2-n-Butyl-6-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol,
- H = 2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-3-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und
- I = 2-n-Butyl-1-[4-[(α -(α -ethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Methodenbeschreibung Angiotensin II-Rezeptorbindung

Das Gewebe (Rattenlunge) wird in Tris-Puffer (50 mMol Tris, 150 mMol NaCl, 5 mMol EDTA, pH 7,40) homogenisiert und zweimal je 20 Min. bei 20 000 x g zentrifugiert. Das endgültige Pellet wird in Inkubations-

Puffer (50 mMol Tris, 5 mMol MgCl_2 , 0,2% BSA, pH 7,40) 1 : 75, bezogen auf das Feuchtgewicht des Gewebes, resuspendiert. Je 0,1 ml Homogenat wird für 60 Min. bei 37°C mit 50 pM [^{125}I]-Angiotensin II (NEN, Dreieich, FRG) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch Glasfaser-Filtermatten beendet. Die Filter werden je 4 ml eiskaltem Puffer (25 mMol Tris, 2,5 mMol MgCl_2 , 0,1% BSA, pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem Gamma-Counter ermittelt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der entsprechende IC_{50} -Wert ermittelt.

Die Substanzen A bis I zeigen in dem beschriebenen Test folgende IC_{50} -Werte:

Substanz	IC_{50} [nM]
A	76
B	8
C	4
D	2000
E	2000
F	12
G	830
H	27
I	560

Des weiteren konnten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 30 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen, z. B. keine negativ inotrope Wirkung und keine Herzrhythmusstörungen, beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Additionssalze zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogressionen nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenkrankungen.

Weiterhin eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Additionssalze zur Behandlung pulmonarer Erkrankungen, z. B. von Lungenödemen und der chronischen Bronchitis, zur Prävention von arterieller Re-Stenosis, nach Angioplastie, von Verdickungen der Gefäßwand nach Gefäßoperationen, der Arteriosklerose und der diabetischen Angiopathie. Auf Grund der Beeinflussung der Acetylcholin- und Dopamin-Freisetzung durch Angiotensin im Gehirn eignen sich die neuen Angiotensin-Antagonisten auch zur Behandlung zentralnervöser Störungen, z. B. von Depressionen, der Alzheimer'schen Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Bulimie, sowie von Störungen kognitiver Funktionen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 70 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils ein- bis dreimal täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z. B. Blutdrucksenker, Diuretika und/oder Kalzium-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milhzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Benzthiazid, Cyclothiazid, Ethacrinäure, Furosemid, Metoprolol, Prazosin, Atenolol, Propranolol, (Di)hydralazin-hydrochlorid, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 15 bis 200 mg Hydrochlorthiazid, 125 bis 2000 mg Chlorthiazid, 15 bis 200 mg Ethacrinäure, 5 bis 80 mg Furosemid, 20 bis 480 mg Propranolol, 5 bis 60 mg Felodipin, 5 bis 60 mg Nifedipin oder 5 bis 60 mg Nitrendipin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid

a) 2-Brom-phenylelessigsäureethylester

43,0 g (0,2 Mol) DL-2-Brom-phenylelessigsäure werden in 400 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst. Bei 5–10°C werden unter Eiskühlung 11,8 g (0,2 Mol) Thionylchlorid langsam zugegeben. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird vom Solvens abdestilliert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach Extraktion mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und mit gesättigter Kochsalzlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 41,85 g (86% der Theorie),
R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Petrolether = 1 : 19)

b) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylalkohol

41,8 g (0,172 Mol) 2-Brom-phenylethylsäureethylester und 21,3 g (0,172 Mol) 4-Hydroxybenzylalkohol werden in 850 ml Aceton gelöst und mit 24,8 g (0,18 Mol) Kaliumcarbonat und 5,0 g (0,03 Mol) Kaliumjodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 60 Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden die anorganischen Salze abfiltriert, und der Rückstand wird mit heißem Aceton gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Petrolether, danach Gemische von Petrolether und Essigester mit steigender Polarität (9 : 1, 8 : 2 und 7 : 3) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt.
Ausbeute: 30,65 g (62,5% der Theorie),
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Petrolether = 3 : 7)

c) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid

28,6 g (0,1 Mol) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylalkohol werden in 300 ml Dichlormethan gelöst und mit 31,6 g (0,12 Mol) Triphenylphosphin versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 40,0 g (0,12 Mol) Tetrabromkohlenstoff in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Petrolether, danach Gemische von Petrolether und Essigester mit steigender Polarität (9 : 1 und 8 : 2) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt.
Ausbeute: 20,45 g (59% der Theorie),
Öl, R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Petrolether = 1 : 4)
C₁₇H₁₆BrO₃ (349,24)
Ber.: C 58,20 H 4,95 Br 22,80
Gef.: C 58,23 H 4,84 Br 23,12

Beispiel 1

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Zu einer Lösung von 220 mg Kalium-tert.butylat in 30 ml Dimethylsulfoxid werden 350 mg (2,0 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-benzimidazol (hergestellt analog Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, Part 1, 6–12) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 700 mg (2,0 mMol) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid in 5 ml Dimethylsulfoxid zugetropft. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in Eiswasser eingerührt und 3 x mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Methylenchlorid, danach Gemische von Methylenchlorid und Ethanol mit steigender Polarität (50 : 1 und 25 : 1) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt.
Ausbeute: 500 mg (55% der Theorie),
Öl, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

500 mg (1,1 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml 1 N-Natronlauge versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung eingeeengt und in Wasser aufgenommen. Durch Zusatz von Eisessig wird die Lösung angesäuert. Der dabei anfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird in Methylenchlorid aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel ein Gemisch von Methylenchlorid und Methanol (19 : 1) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird mit Hexan/Ether verrieben und abgesaugt.
Ausbeute: 60 mg (13% der Theorie),
Schmelzpunkt: amorph
C₂₆H₂₆N₂O₃ (414,51)
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 415

Beispiel 2

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-propionylamino-benzimidazol-hydrochlorid

- a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-nitro-benzimidazol und
2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5-nitro-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-5-nitro-benzimidazol (hergestellt analog Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, Part 1, 6—12) und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzylbromid.

Ausbeute: 70,5% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

- b) 2-n-Butyl-6-amino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5/6-nitro-benzimidazol in Gegenwart von Raney-Nickel in Ethanol bei 50°C unter 5 bar Wasserstoffdruck und anschließender chromatographischer Abtrennung des 5-Amino-2-n-butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzyl]benzimidazols.

Ausbeute: 21,8% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Laufmittel : Petrolether/Methylenchlorid/Ethanol = 7 : 2 : 1)

- c) 2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt aus 2-n-Butyl-6-amino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und Propionylchlorid/Pyridin.

Ausbeute: 70,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 207—209°C

- d) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-propionylamino-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4'-[(2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 43,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 93°C

C₂₉H₃₁N₃O₄ × HCl (522,67)

Ber.: C 66,50 H 6,12 N 8,08

Gef.: C 66,73 H 6,34 N 7,81

Beispiel 3

- 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethyl-aminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carbethoxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol und 2 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: 183—185°C

C₂₉H₃₂N₄O₄ (500,60)

Ber.: C 69,59 H 6,44 N 11,19

Gef.: C 69,54 H 6,43 N 10,66

Beispiel 4

- 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol-hydrochlorid

- a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-amino-benzimidazol und Cyclohexylisocyanat/Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 65,4% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

- b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 40,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 184°C

C₃₃H₃₈N₄O₄ × HCl (591,17)

Ber.: C 67,00 H 6,60 N 9,45

Gef.: C 67,15 H 6,71 N 9,30

Beispiel 5

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-5-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 46,1% der Theorie,
 Schmelzpunkt: sintert ab 196°C
 $C_{33}H_{38}N_4O_4 \times HCl$ (591,17)
 Ber.: C 67,00 H 6,60 N 9,45
 Gef.: C 67,22 H 6,74 N 9,49

Beispiel 6

- 15 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol
 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol
 Ausbeute: 8,8% der Theorie,
 20 Schmelzpunkt: 260–262°C
 $C_{30}H_{32}N_4O_4$ (512,61)
 Massenspektrum: $(M + H)^+ = 513$

Beispiel 7

- 25 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol
 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 80,4% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 124–126°C
 $C_{37}H_{38}N_4O_4$ (602,74)
 Ber.: C 73,73 H 6,35 N 9,30
 30 Gef.: C 63,47 H 6,50 N 9,05

Beispiel 8

- 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol
 40 a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol
 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)benzimidazol und
 45 4-[(α -Ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzylbromid und anschließender chromatographischer Abtrennung des
 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzyl]-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazols.
 Ausbeute: 50,0% der Theorie,
 Öl, R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Laufmittel: Methylethylketon/Xylol = 1 : 1)
 50 b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)benzimidazol
 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.
 55 Ausbeute: 93,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 168–169°C
 $C_{34}H_{40}N_4O_4$ (568,72)
 Ber.: C 71,81 H 7,09 N 9,85
 Gef.: C 71,78 H 7,02 N 9,71

Beispiel 9

- 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-3-[4-[(α -carboxy)-benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin
 65 a) 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-imidazo[4,5-b]pyridin
 2,62 g (15 mMol) 2-n-Propyl-5-amino-imidazo[4,5-b]pyridin werden in 100 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 3,16 g (20 mMol) Isobuttersäurechlorid versetzt. Anschließend

wird bei -5°C eine Lösung von 3,03 g (30 mMol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml 2 N Salzsäure versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Danach wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wäßrige Phase wird 3 x mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird in Methylenchlorid aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,2 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Methylenchlorid, später Gemische von Methylenchlorid und Ethanol mit steigender Polarität (25 : 1 und 19 : 1) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden eingengt, der Rückstand wird mit Petrolether/Ether = 1 : 1 verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 2,05 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 206°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (246,30)

Ber.: C 63,39 H 7,37 N 22,75

Gef.: C 63,64 H 7,57 N 22,98

(b) 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Propyl-5-(2-methylpropionylamino)imidazo[4,5-b]pyridin und 4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid.

Ausbeute: 33,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: $100-101^{\circ}\text{C}$

c) 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(2-methylpropionylamino)-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 52,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 134°C

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (486,58)

Ber.: C 69,12 H 6,21 N 11,51

Gef.: C 69,03 H 6,11 N 11,36

Beispiel 10

2-n-Butyl-5-valeroylamino-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-valeroyl-amino-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 57,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 96°C

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (532,65)

Ber.: C 68,82 H 6,74 N 10,70

Gef.: C 68,99 H 6,67 N 10,58

Beispiel 11

2-n-Propyl-5-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-7-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 41,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: $242-244^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ (545,65)

Ber.: C 72,64 H 5,73 N 12,83

Gef.: C 72,51 H 5,75 N 12,97

Beispiel 12

2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 41,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ (544,66)

Ber.: C 74,98 H 5,92 N 10,28

Gef.: C 74,55 H 6,06 N 10,08

Massenspektrum: $(\text{M} + \text{H})^+ = 545$

Beispiel 13

2-Methyl-4-[4'-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin

a) 2-Methyl-4-[4'-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyloxy]-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Hydroxy-chinaldin und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid.
Ausbeute: 19,8% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 2-Methyl-4-[4'-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Methyl-4-[4'-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyloxy]-chinolin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 66,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 142 – 143° C
C₂₅H₂₁NO₄ (399,50)
Ber.: C 73,17 H 5,30 N 3,51
Gef.: C 73,56 H 5,25 N 3,34
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 400

Beispiel 14

2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-[(1-Methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzylbromid, und anschließender chromatographischer Abtrennung des 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]-pyridins.
Ausbeute: 47,0% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-(1-carboxy-3-methyl)-butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 59,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 147 – 148° C
C₂₆H₃₄N₄O₄ (466,59)
Ber.: C 66,93 H 7,35 N 12,01
Gef.: C 66,69 H 7,48 N 11,85

Beispiel 15

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)cyclohexylmethyloxy]benzyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)cyclohexylmethyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 92,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 208° C (Zers.)
C₂₆H₃₂N₂O₃ (420,56)
Ber.: C 74,25 H 7,66 N 6,66
Gef.: C 73,98 H 7,52 N 6,41

Beispiel 16

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol

a) 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-imidazol und 4-[(α -Methoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid, und anschließender chromatographischer Abtrennung des 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazols.
Ausbeute: 21,0% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 6 : 1)

b) 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 34,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 176°C
 $C_{23}H_{25}ClN_2O_4 \times HCl$ (465,38)
 Ber.: C 59,36 H 5,63 N 6,02
 Gef.: C 59,53 H 5,43 N 5,97

5

Beispiel 17

10

2-n-Butyl-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)-butyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 66,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 175—176°C
 $C_{21}H_{29}ClN_2O_4$ (408,93)
 Ber.: C 61,68 H 7,14 N 6,84
 Gef.: C 61,34 H 7,11 N 6,58

15

20

Beispiel 18

2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-propyloxy]benzyl]imidazol

25

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-propyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 70,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 182—184°C
 $C_{19}H_{25}ClN_2O_4$ (380,88)
 Ber.: C 59,91 H 6,61 N 7,35
 Gef.: C 59,67 H 6,53 N 7,22

30

Beispiel 19

35

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-propyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-propyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 66,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 125—127°C
 $C_{19}H_{25}ClN_2O_4$ (380,88)
 Ber.: C 59,91 H 6,61 N 7,35
 Gef.: C 59,74 H 6,60 N 6,90

40

45

Beispiel 20

2-n-Butyl-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol

50

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 45,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 156—158°C
 $C_{24}H_{27}ClN_2O_4$ (442,95)
 Ber.: C 65,08 H 6,14 N 6,32
 Gef.: C 64,70 H 6,38 N 6,03

55

Beispiel 21

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazol

60

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxy-methyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 57,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 164—165°C
 $C_{21}H_{29}ClN_2O_4$ (408,93)
 Ber.: C 61,68 H 7,14 N 6,84

65

Gef.: C 61,63 H 7,09 N 6,71

Beispiel 22

5 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 18,0% der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 193°C

$C_{23}H_{25}ClN_2O_4$ (428,92)

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 394/396 (Cl)

15

Beispiel 23

2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-butyloxy]benzyl]imidazol

20 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 27,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 154°C

$C_{20}H_{27}ClN_2O_4$ (394,90)

R_f-Wert: 0,20—0,30 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

25 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 394/396 (Cl)

Beispiel 24

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)-p-phenyl-benzyloxy]benzyl]imidazol

30 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-p-phenylbenzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 72,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 182°C

35 $C_{29}H_{29}ClN_2O_4$ (505,02)

Ber.: C 68,97 H 5,78 N 5,54

Gef.: C 68,50 H 5,83 N 5,46

Beispiel 25

40 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-p-phenyl-benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-p-phenyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

45 Ausbeute: 75,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 185—186°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}ClN_2O_4$ (505,02)

Ber.: C 68,97 H 5,78 N 5,54

Gef.: C 68,87 H 5,80 N 5,42

50

Beispiel 26

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)-2-naphthylmethyloxy]benzyl]imidazol-semihydrat

55 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-2-naphthylmethyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 69,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 188°C (Zers.)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times 0,5 H_2O$ (487,99)

60 Ber.: C 66,45 H 5,78 N 5,74

Gef.: C 66,63 H 5,66 N 5,75

Beispiel 27

65 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-2-naphthylmethyloxy]benzyl]imidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-2-naphthylmethyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 142°C (Zers.)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times 0,5 H_2O$ (487,99)
 Ber.: C 66,45 H 5,78 N 5,74
 Gef.: C 66,62 H 5,66 N 6,12

Beispiel 28

5

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)-1-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-1-naphthyl-
 methoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 10
 Ausbeute: 91,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times H_2O$ (497,00)
 Ber.: C 65,25 H 5,88 N 5,63
 Gef.: C 65,58 H 5,89 N 5,83 15

Beispiel 29

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-1-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol-hydrat 20

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-1-naphthyl-
 methoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 42,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 100°C (Zers.)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times H_2O$ (497,00) 25
 Ber.: C 65,25 H 5,88 N 5,63
 Gef.: C 65,21 H 5,70 N 6,10

Beispiel 30

30

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-p-methoxy-benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-p-methoxy-
 benzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 35
 Ausbeute: 58,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 165°C
 $C_{24}H_{27}ClN_2O_5$ (458,95)
 Ber.: C 62,81 H 5,93 N 6,10
 Gef.: C 62,69 H 6,02 N 5,93 40

Beispiel 31

2-n-Butyl-4-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-p-pentyloxy]benzyl]imidazol

45

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-penty-
 loxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 84,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 168°C
 $C_{22}H_{31}ClN_2O_4$ (422,96)
 Ber.: C 62,45 H 7,38 N 6,62
 Gef.: C 62,23 H 7,47 N 6,79 50

Beispiel 32

55

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-butyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)buty-
 loxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 50,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 137–138°C 60
 $C_{20}H_{27}ClN_2O_4$ (394,90)
 Ber.: C 60,83 H 6,89 N 7,09
 Gef.: C 60,67 H 6,94 N 6,67 65

Beispiel 33

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 61,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 150°C
 $C_{21}H_{29}ClN_2O_4$ (408,93)
 10 Ber.: C 61,65 H 7,14 N 6,85
 Gef.: C 62,31 H 6,85 N 7,21

Beispiel 34

15 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-carboxy)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 57,0% der Theorie,
 20 Schmelzpunkt: 168°C
 $C_{21}H_{29}ClN_2O_4$ (408,93)
 Ber.: C 61,65 H 7,14 N 6,85
 Gef.: C 61,59 H 7,11 N 6,91

25 Beispiel 35

2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on-semihydrat

- a) 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on
 30 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-8-methyl-chinazolin-4(1H)-on und 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid.
 Ausbeute: 37% der Theorie,
 Öl, R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 4 : 1)

35 b) 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on-semihydrat

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-8-methyl-3-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on und 1N Natronlauge in Ethanol.
 40 Ausbeute: 84% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 201–204°C,
 $C_{28}H_{28}N_2O_4 \times 0,5 H_2O$ (465,56)
 Ber.: C 72,24 H 6,28 N 6,02
 Gef.: C 72,41 H 6,33 N 5,75

45

Beispiel 36

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]imidazol

- 50 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 67,1% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 145–150°C
 $C_{24}H_{33}ClN_2O_4$ (448,96)
 55 Ber.: C 64,20 H 7,40 N 6,24
 Gef.: C 63,97 H 7,38 N 6,01

Beispiel 37

60 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-carboxy)-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]imidazol

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 59,1% der Theorie,
 65 Schmelzpunkt: 180–183°C
 $C_{24}H_{33}ClN_2O_4$ (448,96)
 Ber.: C 64,20 H 7,40 N 6,24
 Gef.: C 63,99 H 7,20 N 6,27

Massenspektrum: m/e = 448/450 (Cl)

Beispiel 38

2-n-Butyl-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

5

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150—152°C

C₂₄H₃₀N₂O₃ (394,52)

Ber.: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Gef.: C 72,83 H 7,37 N 7,14

Massenspektrum: m/e = 394

10

Beispiel 39

15

2-n-Butyl-1-[4-[(1-carboxy-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165—170°C

C₂₇H₃₄N₂O₃ (434,58)

Ber.: C 74,63 H 7,88 N 6,44

Gef.: C 74,46 H 7,77 N 6,30

Massenspektrum: m/e = 434

20

25

Beispiel 40

2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

30

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 80,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120—130°C

C₂₇H₃₅N₂O₄ (465,59)

Ber.: C 69,65 H 7,58 N 9,02

Gef.: C 69,30 H 7,84 N 8,83

Massenspektrum: m/e = 465

35

40

Beispiel 41

2-n-Butyl-5-propionylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-propionylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,9% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165—170°C

C₂₇H₃₅N₃O₄ × 0,5 H₂O (474,60)

Ber.: C 68,32 H 7,64 N 8,85

Gef.: C 68,63 H 7,72 N 8,90

45

50

Beispiel 42

2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

55

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 90,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 155—160°C

C₃₁H₄₂N₄O₄ (534,71)

Ber.: C 69,64 H 7,92 N 10,48

Gef.: C 69,58 H 8,03 N 10,36

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 535

60

65

Beispiel 43

2-n-Butyl-5-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyl-oxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 95,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 220—225°C
10 $C_{31}H_{42}N_4O_4$ (534,71)
Ber.: C 69,64 H 7,92 N 10,48
Gef.: C 69,49 H 7,99 N 10,52
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 535$

15

Beispiel 44

2-n-Butyl-6-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-propionylmethylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 66,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170—175°C
20 $C_{28}H_{37}N_3O_4$ (479,63)
Ber.: C 70,12 H 7,78 N 8,76
Gef.: C 70,35 H 7,85 N 8,91

Beispiel 45

2-n-Butyl-5-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-(N-propionylmethylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 62,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 172—175°C
35 $C_{28}H_{37}N_3O_4$ (479,63)
Ber.: C 70,12 H 7,78 N 8,76
Gef.: C 70,11 H 7,80 N 8,63
Massenspektrum: $m/e = 479$

40

Beispiel 46

2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

- 45 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)-butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 76,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170—175°C
 $C_{32}H_{44}N_4O_4$ (548,73)
50 Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,21
Gef.: C 69,95 H 8,10 N 10,22
Massenspektrum: $m/e = 548$

Beispiel 47

55 2-n-Butyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)-butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 72,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 178—182°C
60 $C_{32}H_{44}N_4O_4$ (548,73)
Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,21
65 Gef.: C 69,77 H 7,97 N 10,04
Massenspektrum: $m/e = 548$

Beispiel 48

2-n-Butyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-3-[4-[(α -(ethoxycarbonyl)benzyloxy)benzyl]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin und 2N Natronlauge in Ethanol. 5

Ausbeute: 80,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 191 – 193°C

$C_{29}H_{33}N_5O_4$ (515,62)

Ber.: C 67,55 H 6,45 N 13,58

Gef.: C 67,49 H 6,62 N 13,57 10

Beispiel 49

2-n-Butyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-imidazo[4,5-b]pyridin 15

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-3-[4-[(α -(ethoxycarbonyl)benzyloxy)benzyl]-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-imidazo[4,5-b]pyridin und 2n Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 87,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 157 – 160°C 20

$C_{37}H_{39}N_5O_4$ (617,75)

Ber.: C 71,94 H 6,36 N 11,34

Gef.: C 71,71 H 6,36 N 10,96 25

Beispiel 50

2-n-Butyl-6-(N-methylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-methylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 30

Ausbeute: 76,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 170 – 172°C

$C_{33}H_{40}N_4O_4$ (556,71)

Ber.: C 71,20 H 7,24 N 10,07

Gef.: C 70,80 H 7,34 N 9,96 35

Beispiel 51

2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol 40

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 65,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 83°C

$C_{38}H_{48}N_4O_4$ (624,83) 45

Ber.: C 73,05 H 7,74 N 8,97

Gef.: C 72,80 H 7,51 N 8,59

Beispiel 52

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy- α -phenyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol 50

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl- α -phenyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 55

Ausbeute: 50,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}ClN_2O_4$ (505,02)

Ber.: C 68,97 H 5,79 N 5,55

Gef.: C 68,50 H 5,72 N 5,51 60

Beispiel 53

2-n-Butyl-6-(p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(p-methylphenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 65

Ausbeute: 81,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150°C
 $C_{33}H_{33}N_3O_5S$ (583,71)
 Ber.: C 67,90 H 5,70 N 7,20
 Gef.: C 67,18 H 5,70 N 6,96

5

Beispiel 54

2-n-Butyl-6-(N-methyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-methyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 96,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 218°C
 $C_{34}H_{35}N_3O_5S$ (597,71)
 15 Ber.: C 68,32 H 5,90 N 7,03
 Gef.: C 67,82 H 5,84 N 6,85

Beispiel 55

20 2-n-Butyl-6-(N-n-pentyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-n-pentyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 94,0% der Theorie,
 25 Schmelzpunkt: 202°C
 $C_{38}H_{43}N_3O_5S$ (653,81)
 Ber.: C 69,80 H 6,63 N 6,43
 Gef.: C 69,47 H 6,57 N 6,64

30

Beispiel 56

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy](α -methyl)benzyl]-benzimidazol

a) 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]acetophenon

- 35 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-Brom-phenylelessigsäureethylester und 4-Hydroxyacetophenon.
 Ausbeute: 78,0% der Theorie,
 R_f -Wert: 0,58 (Kieselgel; Laufmittel: Toluol/Essigester = 85 : 15)

40

b) 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]ethanol

- 2,3 g (7,7 mMol) 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]acetophenon werden in 50 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,28 g (7,7 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 40°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt. Nach Extraktion mit Essigester wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) mit Toluol/Essigester (7 : 3) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
 Ausbeute: 1,0 g (43% der Theorie),
 50 Öl, R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Laufmittel: Toluol/Essigester = 7 : 3)

c) 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]-1-methansulfonyloxy-ethan

- 0,5 g (1,7 mMol) 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]ethanol und 0,22 g (2,2 mMol) Triethylamin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Bei 5°C werden 0,23 g (2,0 mMol) Mesylchlorid unter Rühren zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

60

d) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy](α -methyl)benzyl]benzimidazol

- Eine Mischung von 0,26 g (1,5 mMol) 2-n-Butyl-benzimidazol, 3 ml (1,7 mMol) Triethylamin und 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]-1-methansulfonyloxy-ethan (roh) werden 30 Minuten auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlung wird Wasser zugesetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) mit Toluol/Essigester (8 : 2) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
 Ausbeute: 0,10 g (15% der Theorie),

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Laufmittel: Toluol/Essigester = 8 : 2)

e) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy](α -methyl)benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy](α -methyl)benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 82,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 109°C
 $C_{27}H_{28}N_2O_3$ (428,51)
 Ber.: C 75,67 H 6,59 N 6,54
 Gef.: C 75,93 H 6,76 N 6,32

Beispiel 57

2-n-Butyl-1-[4-[(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

a) 5-Benzyl-1H-tetrazol

Hergestellt aus Benzylcyanid und Natriumazid/Ammoniumchlorid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 70% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 130–132°C

b) N-Triphenylmethyl-5-benzyl-tetrazol

Hergestellt aus 5-Benzyl-1H-tetrazol und Triphenylmethylchlorid.
 Ausbeute: 84% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 158–160°C

c) N-Triphenylmethyl-5-(α -brom)benzyl-tetrazol

2,0 g (5 mMol) N-Triphenylmethyl-5-benzyl-tetrazol, 0,89 g (5 mMol) N-Bromsuccinimid und 30 mg Azo-bisobutyronitril werden in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter UV-Bestrahlung eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird das gebildete Succinimid abfiltriert und das Filtrat eingedampft.
 Ausbeute: 74,6% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 160–162°C

d) 2-n-Butyl-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)benzimidazol und 4-Benzoyloxybenzylchlorid.
 Ausbeute: 65,5% der Theorie,
 R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e) 2-n-Butyl-1-[4-(4-hydroxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

2,4 g 2-n-Butyl-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol werden in 100 ml Ethanol und 30 ml Dimethylformamid gelöst, mit 2,4 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und mit 5 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) mit Methylenchlorid/Ethanol chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.
 Ausbeute: 1,1 g (55% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 190–191°C

f)

2-n-Butyl-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

0,5 g (1,1 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-(4-hydroxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol, 0,74 g (5,4 mMol) Kaliumcarbonat und 0,93 g (1,1 mMol) N-Triphenylmethyl-5-[(α -brom)benzyl]tetrazol werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird durch Zusatz von Kochsalzlösung ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
 Ausbeute: 0,9 g (97% der Theorie),
 Schmelzpunkt: ab 150°C (Zers.)

g)
2-n-Butyl-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

0,9 g (1,0 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol werden in 40 ml Ethanol, 10 ml Methylenchlorid und 12 ml 4 N Salzsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 30 ml Wasser wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 N Natronlauge gewaschen, mit verdünnter Essigsäure angesäuert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1 und 19 : 1) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,22 g (34% der Theorie),
Schmelzpunkt: ab 134°C (Zers.)

$C_{37}H_{38}N_8O_2$ (626,76)

Ber.: C 70,90 H 6,11 N 17,88

Gef.: C 70,72 H 6,00 N 17,68

Beispiel 58

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57f aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[(4-hydroxy)benzyl]benzimidazol und N-Triphenylmethyl-5-[(α -brom)benzyl]tetrazol.

Ausbeute: 99% der Theorie,

R_f-Wert: 0,68 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

$C_{26}H_{26}N_6O$ (438,54)

Ber.: C 71,21 H 5,98 N 19,17

Gef.: C 70,99 H 5,98 N 18,96

Beispiel 59

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]benzimidazol

a)

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57f aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[(4-hydroxy)benzyl]benzimidazol (Synthese analog Beispiel 58d und 58e) und N-Triphenylmethyl-5-[(α -brom)benzyl]tetrazol.

Ausbeute: 94% der Theorie,

R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

b)

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 62% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165–166°C

$C_{34}H_{32}N_8O$ (568,69)

Ber.: C 71,81 H 5,67 N 19,71

Gef.: C 71,68 H 5,60 N 19,55

Beispiel 60

2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-(1H-tetrazol-5-yl)-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-cyano-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 57f aus 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[(4-hydroxy)benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 2-Brom-4-methyl-valeronitril.

Ausbeute: 85% der Theorie,

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Petrolether = 1 : 1)

b) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-(1H-tetrazol-5-yl)-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Eine Mischung aus 800 mg (1,78 mMol) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-cyano-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin, 2,2 g (3,3 mMol) Natriumazid und 1,8 g (3,3 mMol) Ammoniumchlorid in 8 ml Dimethylformamid wird 5 Stunden unter Rühren bei 130°C gerührt. Anschließend wird in Eiswasser gerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und über eine Kieselgelsäule (Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1) gereinigt. Die gewünschte Substanz enthaltenden Fraktionen werden eingengt, der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Beim Wiederholen des vorstehend beschriebenen Reinigungsschrittes erhält man 370 mg (42% der Theorie) vom Schmelzpunkt 175–177°C.

C₂₆H₃₄N₈O₂ (490,61)

Ber.: C 63,65 H 6,99 N 22,84

Gef.: C 63,61 H 7,03 N 22,83

Beispiel 61

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1H-tetrazol-5-yl)propyloxy]benzyl]benzimidazol-sesquihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 60b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-(1-cyano-propyloxy)benzyl]imidazol und Natriumazid/Ammoniumchlorid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 78% der Theorie,

Öl, C₁₉H₂₅ClN₆O₂ × 1,5 HCl (459,59)

Ber.: C 49,65 H 5,81 N 18,28

Gef.: C 49,41 H 6,03 N 18,52

Beispiel 62

2-n-Butyl-5-hydroxymethyl-4-chlor-1-[4-[(1H-tetrazol-5-yl)propyloxy]benzyl]benzimidazol-sesquihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 60b aus 2-n-Butyl-5-hydroxymethyl-4-chlor-1-[4-(1-cyano-propyloxy)benzyl]imidazol und Natriumazid/Ammoniumchlorid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 70% der Theorie,

Öl, C₁₉H₂₅ClN₆O₂ × 1,5 HCl (459,59)

Ber.: C 49,65 H 5,81 N 18,28

Gef.: C 49,86 H 5,76 N 18,26

Beispiel 63

2-n-Butyl-1-[4-[(α-carboxy)benzylamino]benzyl]benzimidazol-semihydrat

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α-ethoxycarbonyl)benzylamino]benzyl]benzimidazol

1,0 g (3,6 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-(4-amino)benzyl]benzimidazol, 0,87 g (3,6 mMol) 2-Brom-phenylethylsäureethylester und 0,5 g Natriumacetat-trihydrat werden in 20 ml Ethanol gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand wird mit Wasser versetzt, mit verdünnter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Petrolether mit 10–15% Essigester verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,0 g (63% der Theorie),

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 3 : 1)

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α-carboxy)benzylamino]benzyl]benzimidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α-ethoxycarbonyl)benzylamino]benzyl]benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 99% der Theorie,

C₂₆H₂₇N₃O₂ × 0,5 H₂O (422,54)

Ber.: C 73,91 H 6,68 N 9,95

Gef.: C 74,05 H 6,55 N 9,91

Beispiel 64

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol5 a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol

0,5 g (1,1 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzylamino]benzyl]benzimidazol werden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Das Solvens wird abgezogen, der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Essigester verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,35 g (64% der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

15 b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 74% der Theorie,

Schmelzpunkt: 212–214°C

20 C₂₈H₂₉N₃O₃ (455,56)

Ber.: C 73,82 H 6,42 N 9,12

Gef.: C 73,50 H 6,58 N 9,28

Beispiel 65

25 2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[4-(4-hydroxymethyl)benzyl]benzimidazol

30 1,2 g (30 mMol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 10,6 g (30 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-(4-ethoxycarbonyl)benzyl]benzimidazol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Kühlung mit wäßriger Natronlauge langsam hydrolysiert. Die kristallisierten Salze werden abgesaugt, und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert.

35 Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol (30 : 1) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 6,5 g (74% der Theorie),

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

40 b) 2-n-Butyl-1-[4-(4-chlormethyl)benzyl]benzimidazol

6,2 g (21 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-(4-hydroxymethyl)benzyl]benzimidazol werden in 10 ml Thionylchlorid gelöst und 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Nach der Neutralisation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 6,0 g (91% der Theorie),

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

50 c) 2-n-Butyl-1-[4-[(2,2-bis-ethoxycarbonyl-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol

2,4 g (9,6 mMol) Benzylmalonsäurediethylester werden in 25 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 1,1 g (9,6 mMol) Kalium-tert.-butylat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine Lösung von 3,0 g (9,6 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-(4-chlormethyl)benzyl]benzimidazol in 25 ml Dimethylsulfoxid zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird noch 15 Minuten auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser versetzt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 4,2 g (83% der Theorie),

60 R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1)

d) 2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol

65 0,44 g (0,8 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-[(2,2-bis-ethoxycarbonyl-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol und 0,12 g Natriumhydroxid werden in 30 ml Wasser aufgenommen und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit Eisessig angesäuert. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol (19 : 1) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0,1 g (39% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 139–140°C
 $C_{28}H_{30}N_2O_2$ (426,56)
 Ber.: C 78,84 H 7,09 N 6,57
 Gef.: C 78,72 H 6,96 N 6,56

5

Beispiel 66

2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[4-(2,2-bis-ethoxycarbonyl-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol

10

Hergestellt analog Beispiel 65c aus 2-n-Butyl-1-[(4-chlormethyl)benzyl]benzimidazol und Phenylmalonsäure-diethylester/Kalium-tert.butylat.

Ausbeute: 82% der Theorie,

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 40 : 1)

15

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 65d aus 2-n-Butyl-1-[4-[2,2-bis-ethoxycarbonyl-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol und wäßriger Natronlauge in Ethanol.

20

Ausbeute: 37% der Theorie,

Schmelzpunkt: 171–172°C

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (412,54)

Ber.: C 78,44 H 6,66 N 6,88

Gef.: C 78,61 H 6,84 N 6,79

25

Beispiel 67

2-n-Propyl-5-(N-ethyl-cyclohexylcarbonylamino)-3-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

30

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(N-ethylcyclohexylcarbonylamino)-3-[4-(α-ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 87% der Theorie,

Schmelzpunkt: 113–115°C

$C_{33}H_{38}N_4O_4$ (554,70)

Ber.: C 71,46 H 6,91 N 10,10

Gef.: C 71,60 H 6,99 N 10,00

35

Beispiel 68

2-n-Propyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino)-3-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]benzyl-imidazo[4,5-b]pyridin

40

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino)-3-[4-(α-ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

45

Ausbeute: 20% der Theorie,

Schmelzpunkt: 183°C

$C_{33}H_{39}N_5O_4$ (569,72)

Ber.: C 69,57 H 6,90 N 12,29

Gef.: C 69,80 H 6,69 N 11,97

50

Beispiel 69

2-n-Butyl-4-methyl-7-[α-(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-1-[4-[(α-(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]benzimidazol

55

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-4-methyl-7-[α-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-1-[4-[(α-(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure.

Ausbeute: 52% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 166°C (Zers.)

$C_{35}H_{34}N_{10}O_2$ (626,72)

Ber.: C 67,68 H 5,46 N 22,35

Gef.: C 67,70 H 5,52 N 22,66

60

Beispiel 70

2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-3-[4-[(α-(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

65

Hergestellt analog Beispiel 57 aus 2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-3-[4- α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]imidazo-[4,5-b]pyridin und 4N Salzsäure.

Ausbeute: 75% der Theorie.

Schmelzpunkt: 185—187°C

5 $C_{37}H_{39}N_9O_2$ (661,79)

Ber.: C 69,24 H 6,12 N 19,64

Gef.: C 68,97 H 6,17 N 19,91

Beispiel 71

10

2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4- α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4- α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure.

15 Ausbeute: 66% der Theorie,

Schmelzpunkt: 207—209°C

$C_{29}H_{32}N_8O_2$ (524,68)

Ber.: C 64,19 H 6,31 N 20,65

Gef.: C 63,95 H 6,33 N 20,44

20

Beispiel 72

2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[4- α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat

25 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[4- α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat und 4N Salzsäure.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 104—105°C

$C_{25}H_{25}N_7O \times 0,5 H_2O$ (448,53)

30 Ber.: C 66,95 H 5,89 N 21,83

Gef.: C 67,05 H 5,94 N 22,36

Beispiel 73

35 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O-ethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol-hydrat

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O,O-diethyl-phosphono)-benzylamino]benzyl]benzimidazol

6,5 g (23,3 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[(4-amino)benzyl]-benzimidazol werden in 4,2 g (40 mMol) Benzaldehyd eingerührt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10,72 g (77,6 mMol) Diethylphosphit zugegeben, und die Mischung wird 45 Minuten auf 100°C erhitzt. Der nach Abkühlung auf Raumtemperatur gebildete Niederschlag wird mit 250 ml Ether verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet. Anschließend wird aus 150 ml Petrolether/Isopropanol (2 : 1) umkristallisiert.

45 Ausbeute: 8,7 g (74% der Theorie),

Schmelzpunkt: 110—115°C

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O-ethyl-phosphono)benzyl-aminobenzyl]benzimidazol-hydrat

0,5 g (1 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol und 1,0 g pulverisiertes Kaliumhydroxyd werden in 20 ml Methanol gelöst und 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 25 ml Eiswasser zugesetzt. Der pH-Wert wird durch Zusatz von Eisessig und konz. Ammoniaklösung auf 6,5 eingestellt. Nach Zusatz von festem Natriumchlorid wird 6 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Solvens im Vakuum wird der Rückstand mit Ether verrieben und über Kaliumhydroxyd getrocknet.

55 Ausbeute: 0,35 g (73% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 158°C (Zers.)

$C_{27}H_{32}N_3O_3P \times H_2O$ (495,57)

Ber.: C 65,44 H 6,92 N 8,48

60 Gef.: C 65,66 H 6,52 N 8,49

Beispiel 74

2-n-Butyl-1-[4- α -(O-ethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]-benzimidazol

65

a) 2-n-Butyl-1-[4- α -(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 73a aus 2-n-Butyl-1-[(4-amino)benzyl]benzimidazol, Benzaldehyd und Diethyl-

phosphit.

Ausbeute: 51% der Theorie.

Schmelzpunkt: 149—153°C

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -O-ethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol 5

Hergestellt analog Beispiel 73b aus 2-n-Butyl-1-[4- α -(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol und methanolischer Kalilauge.

Ausbeute: 67% der Theorie.

Schmelzpunkt: 118—123°C (Zers.)

$C_{27}H_{32}N_3O_3P$ (477,55)

Ber.: C 67,91 H 6,76 N 8,80

Gef.: C 67,74 H 7,02 N 8,64

Beispiel 75 15

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol 20

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butylbenzimidazol und 4-[(α -Ethoxycarbonylbenzyloxy)benzyl]bromid.

Ausbeute: 22,0% der Theorie.

Öl, R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Ethanol = 9 : 1)

$C_{28}H_{30}N_2O_3$ (442,60)

Ber.: C 75,99 H 6,83 N 6,33

Gef.: C 75,97 H 6,79 N 5,99

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N 30

Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 38,0% der Theorie.

Schmelzpunkt: 223—225°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)

Ber.: C 75,34 H 6,32 N 6,76

Gef.: C 75,03 H 6,34 N 6,73

Beispiel 76

2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin 40

a) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Propyl-7-methyl-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid. 45

Ausbeute: 34,0% der Theorie.

Öl, R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 25 : 1)

b) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol. 50

Ausbeute: 66,4% der Theorie.

Schmelzpunkt: 108°C

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (415,50)

Ber.: C 72,27 H 6,06 N 10,11

Gef.: C 72,25 H 6,03 N 9,87

Beispiel 77

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat 60

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 89,3% der Theorie.

Schmelzpunkt: 251—253°C.

$C_{25}H_{25}N_3O_3 \times 0,5 H_2O$ (424,50)

Ber.: C 70,73 H 6,17 N 9,89

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]-benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 13,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120–131°C

$C_{34}H_{37}N_3O_7 \times 0,5 H_2O$ (608,69)

Ber.: C 67,09 H 6,29 N 6,90

Gef.: C 67,29 H 6,37 N 6,86

5

Beispiel 84

2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol-semihydrat

10

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 23,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 247–249°C

$C_{34}H_{33}N_3O_5 \times 0,5 H_2O$ (572,66)

Ber.: C 71,30 H 5,98 N 7,33

Gef.: C 71,47 H 6,05 N 7,15

15

Beispiel 85

20

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)-2-chlorbenzyloxy]benzyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-2-chlorbenzyloxy]benzyl]benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

25

Ausbeute: 40,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintern ab 105°C

$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ (448,97)

Ber.: C 70,00 H 5,62 N 6,28 Cl 7,91

Gef.: C 69,94 H 5,72 N 6,29 Cl 7,92

30

Beispiel 86

2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-2-isoindolin-2-yl)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

35

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-2-isoindolin-2-yl)-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 61,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 252–254°C

$C_{33}H_{28}ClN_3O_4$ (566,06)

Ber.: C 70,00 H 5,02 N 7,42 Cl 6,25

Gef.: C 69,81 H 5,22 N 7,87 Cl 6,54

40

Beispiel 87

45

2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazolimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenchlorid.

50

Ausbeute: 43,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: 149–151°C

$C_{34}H_{33}N_7O_3$ (587,68)

Ber.: C 69,49 H 5,66 N 16,68

Gef.: C 69,40 H 5,83 N 16,31

55

Beispiel 88

2-n-Butyl-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-3-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazol[4,5-b]pyridin

60

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-3-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazol[4,5-b]pyridin und 4N Salzsäure in Ethanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 198–200°C

$C_{29}H_{33}N_9O_2$ (539,64)

Ber.: C 64,54 H 6,16 N 23,36

Gef.: C 64,37 H 6,24 N 23,57

65

Beispiel 89

2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonyl-N-methylamino)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonyl-N-methylamino)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.

Ausbeute: 85,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: 195—197°C

$C_{34}H_{40}N_8O_2$ (592,74)

Ber.: C 68,89 H 6,80 N 18,90

Gef.: C 68,82 H 6,91 N 18,77

Beispiel 90

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)-3,5-dichlorbenzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 85%iger Ameisensäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 77,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 143—145°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_7O \times H_2O$ (526,42)

Ber.: C 57,04 H 4,78 N 18,62 Cl 13,47

Gef.: C 57,51 H 4,82 N 19,03 Cl 13,38

Beispiel 91

2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)-3,5-dichlorbenzyl]benzimidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]benzimidazol und 85%ige Ameisensäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 129—131°C

$C_{33}H_{36}Cl_2N_8O_2 \times 0,5 H_2O$ (655,62)

Ber.: C 60,36 H 5,68 N 17,07

Gef.: C 60,40 H 5,78 N 17,19

Beispiel 92

2-n-Butyl-6-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)-3-methoxybenzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 158—162°C

$C_{30}H_{34}N_8O_3$ (554,65)

Ber.: C 64,97 H 6,18 N 20,20

Gef.: C 64,71 H 6,20 N 19,91

Beispiel 93

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 152—154°C

$C_{36}H_{36}N_8O_3 \times H_2O$ (646,75)

Ber.: C 66,86 H 5,97 N 17,33

Gef.: C 67,08 H 5,99 N 16,97

Beispiel 94

2-n-Propyl-4-methyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4- α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 74,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 192—194°C

$C_{34}H_{37}N_7O_5 \times 0,5 H_2O$ (632,71)

Ber.: C 64,54 H 6,05 N 15,50

Gef.: C 64,46 H 6,10 N 15,25

5

Beispiel 95

10

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4- α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dibrombenzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4- α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]-3,5-dibrombenzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenchlorid.

15

Ausbeute: 21,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 132—134°C

$C_{34}H_{30}Br_2N_8O$ (726,47)

Ber.: C 56,21 H 4,16 N 15,42 Br 21,99

20

Gef.: C 56,53 H 4,50 N 15,42 Br 22,03

Beispiel 96

25

2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4- α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4- α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.

30

Ausbeute: 88,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 181—185°C

$C_{30}H_{34}N_8O_3$ (554,66)

Ber.: C 64,96 H 6,18 N 20,20

Gef.: C 65,18 H 5,92 N 19,97

35

Beispiel 97

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4- α -(O-ethyl-phosphono)benzyloxy]-benzimidazo[4,5-b]pyridin
Natriumsalz-semihydrat

40

Hergestellt analog Beispiel 73b aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4- α -(O,O-diethylphosphono)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und Kaliumhydroxid in Methanol.

Ausbeute: 52% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 150°C (Zers.)

$C_{26}H_{30}N_4NaO_3P \times 0,5 H_2O$ (509,52)

Ber.: C 61,29 H 6,33 N 11,00

45

Gef.: C 60,95 H 6,34 N 10,98

Beispiel 98

50

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O-ethyl-phosphono)-N-methyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol-semihydrat

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O,O-diethylphosphono)-N-methyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol

55

1,1 g (2 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O,O-diethylphosphono)-benzylamino]benzyl]benzimidazol werden in 1 ml Ameisensäure gelöst und mit 2 ml einer 37%igen Formalinlösung versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei 100°C gerührt, abgekühlt und auf Eis gegossen. Nach Zusatz von konz. Ammoniak wird 2× mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063—0,02 mm, Essigester/Petrolether = 1 : 1 bis 1 : 2) gereinigt. Die einheitlichen Fraktionen werden vereint und im Vakuum eingeengt.

60

Ausbeute: 0,60 g (58% der Theorie),

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1 : 1)

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O-ethyl-phosphono)-N-methyl-benzylamino]benzyl]-benzimidazol-semihydrat

65

Hergestellt analog Beispiel 73b aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4- α -(O,O-diethylphosphono)-N-methyl-benzyla-

Herstellung

In einem Teil des Wassers werden die Puffersubstanzen und das Isotonans gelöst. Der Wirkstoff wird zugegeben und nach vollständiger Lösung mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel II

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml

Wirkstoff	100 mg
Methylglucamin	35 mg
Glykofurol	1000 mg
Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
Wasser für Injektionszwecke, ad	5 ml

Herstellung

In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel III

Tabletten enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

Herstellung

Der Wirkstoff, CaHPO_4 , Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wäßrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50° C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpreßt.

Beispiel IV

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	180,0 mg

Herstellung

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel V

Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg	5
Lysin	50,0 mg	
Milchzucker	86,0 mg	
Maisstärke	50,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg	
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg	10
Magnesiumstearat	<u>1,2 mg</u>	
	350,0 mg	

Herstellung

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wäßrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel VI

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

Wirkstoff	250,0 mg	25
Maisstärke	68,5 mg	
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>	
	320,0 mg	30

Herstellung

Wirkstoff und Maisstärke werden zugemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe I abgefüllt.

Beispiel VII

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml

Wirkstoff	50,0 mg	40
Hydroxyethylcellulose	50,0 mg	
Sorbinsäure	5,0 mg	
Sorbit 70%ig	600,0 mg	45
Glycerin	200,0 mg	
Aroma	15,0 mg	
Wasser, ad	5,0 ml	

Herstellung

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml.

Beispiel VIII

Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg	60
Adeps solidus	<u>1600,0 mg</u>	
	1700,0 mg	

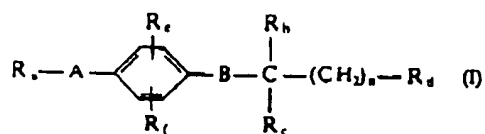
Herstellung

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

DE 41 42 366 A1

Claims

1. Phenylalkyl derivatives of the general formula



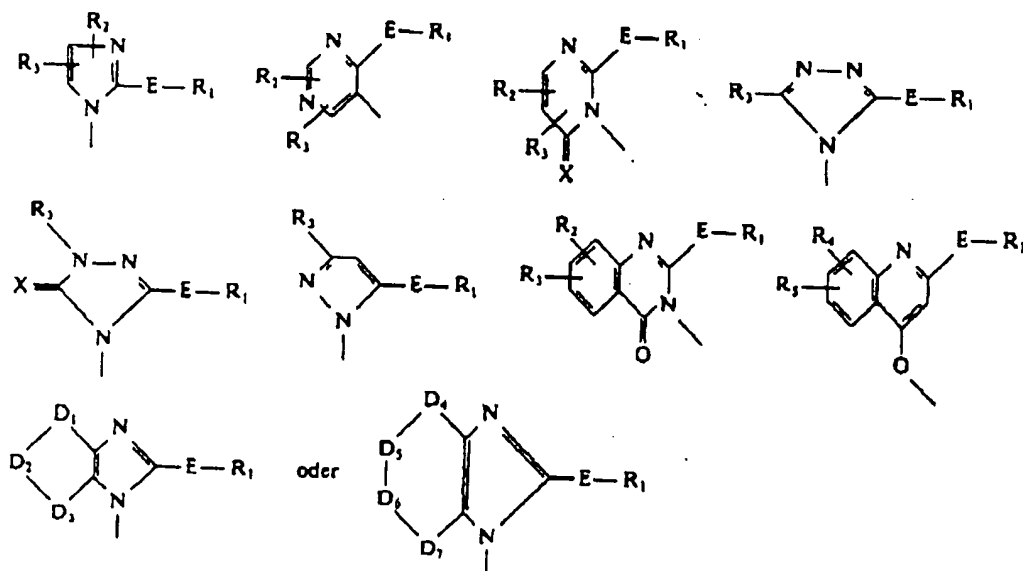
in which

n is the number 0 or 1,

A is a straight-chained or ramified alkylene group,

B is an oxygen atom, a carbonyl, hydroxymethylene, sulphenyl, sulfinyl or sulfonyl group, a straight-chained or ramified alkylene group, an alkylidene group with 2 to 4 carbon atoms, a 1,1-cycloalkylene group or an imino group optionally substituted by an alkyl group or by an alkanoyl group with 1 to 4 carbon atoms,

R_a is a chlorine or bromine atom, a hydroxy, alkylsulfonyloxy, phenylsulfonyloxy or phenylalkylsulfonyloxy group or a group of the formulas



in which

one of the radicals D₁, D₂ or D₃ is a methylene or imino group and the remaining radicals of the radicals D₁ through D₃ are each methine groups, one methine group also optionally being replaced by a nitrogen atom and one of the methine groups optionally being substituted by the radical R₅ and optionally another of the methine groups being substituted by the radical R₄,

zero, one or two of the radicals D₄, D₅, D₆ or D₇ is a nitrogen atom and the remaining radicals D₄, D₅, D₆ or D₇ are each methine groups, one methine group also optionally being replaced by the radical R₄ and another methine group optionally being substituted by the radical R₅,

E is a carbon-carbon bond, an oxygen or sulfur atom, a hydroxymethylene or carbonyl group or an imino group optionally substituted by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, by a cycloalkyl group, by an alkanoyl group with 2 to 5 carbon atoms, or by an allyl, phenyl or benzyl group,

X is an oxygen or sulfur atom or an imino group optionally substituted by an alkyl, phenyl or phenylalkyl group,

R₁ is a straight-chained or ramified alkyl group with 1 to 9 carbon atoms, a straight-chained or ramified alkenyl or alkynyl group with 2 to 6 carbon atoms each, the aforementioned saturated and unsaturated alkyl parts each optionally being substituted by a cycloalkyl group, by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino or α,α -difluoroethane group, a perfluoroalkyl group with 1 to 4 carbon atoms or a cycloalkyl group which may be mono- or di-substituted by a trifluoromethyl group or an alkyl group,

R₂ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, an alkyl or perfluoroalkyl group with 1 to 5 carbon atoms each, or a cyano or nitro group.

R₃ is a hydrogen atom, a cyano group, an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms optionally substituted by a hydroxy or alkoxy group, a perfluoroalkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl group with 3 to 6 carbon atoms optionally substituted by fluorine atoms, a phenylalkyl or phenylalkenyl group with 2 to 4 carbon atoms in the alkenyl part, an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms that is terminally substituted by an imidazol-1-yl, triazolyl, tetrazolyl, phthalimido, R₆COO, R₇S, R₇SO, R₇SO₂, R₇CO, R₇NHCOO, R₇NHCO, R₇NHCONR₇, R₈CONR₇ or R₈SO₂NR₇ group, the triazolyl group also optionally being mono- or di-substituted with an acetoxo or alkyl group,

R₆ is an alkyl or perfluoroalkyl group with 1 to 8 carbon atoms each, a cycloalkyl, phenyl, benzyl, phenylethyl, adamantyl, naphthyl, naphthylmethyl or naphthylethyl group,

R₇ is a hydrogen atom having the aforementioned meanings for R₆,

R₈ has the aforementioned meanings for R₇ and represents a piperazino group optionally substituted in the 4 position by an alkyl or phenyl group, a pyrrolidino, piperidino, hexamethylenimino, morpholino, R₇O or (R₇)₂N group,

R₄ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a trifluoromethyl group, a cycloalkyl group, an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms optionally substituted by a cycloalkyl group, by a hydroxy, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl group, and

R₅ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a straight-chained or ramified alkyl or perfluoroalkyl group with 1 to 6 carbon atoms each, an alkenyl or alkynyl group with 2 to 6 carbon atoms each, the aforementioned alkyl and alkenyl parts each being optionally mono- or di-substituted by a heteroaryl, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, N-alkyl-alkylcarbonylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, tetrazol-5-yl, tetrazol-5-yl-aminocarbonyl, alkylsulfenyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl, heteroarylamino sulfonyl or alkylcarbonylamino sulfonyl group, an alkoxy group with 1 to 7 carbon atoms substituted in the 2, 3, 4, 5, 6 or 7 position by an imidazolyl, tetrazolyl, benzimidazolyl or tetrahydrobenzimidazolyl group, or a phenylalkoxy group,

an alkylsulfonyloxy group with 1 to 4 carbon atoms, a benzene sulfonyloxy or phenylalkane sulfonyloxy group,

an acylamino group optionally substituted at the nitrogen atom by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, by a phenyl, cycloalkyl, phenylalkyl, cycloalkylalkyl, bicyclohexyl or

biphenyl group, in which acylamino group the acyl radical is an alkanoyl group with 1 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonyl group with a total of 2 to 4 carbon atoms, an alkylsulfonyl group with 1 to 6 carbon atoms, a benzoyl, benzene sulfonyl, phenylalkane sulfonyl, naphthalin sulfonyl, cycloalkylcarbonyl, phenylalkanoyl or cycloalkylalkanoyl group, the aforementioned phenyl nuclei each optionally being mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, or by a methyl or methoxy group, and the substituents being the same or different,

a phthalimino, homophthalimino, 2-carboxyphenylcarbonylamino or 2-carboxyphenylmethylenamino group, one carbonyl group in a phthalimino group optionally being replaced by a methylene, alkyl-methylene or dialkyl-methylene group, and one methylene group in a homophthalimino group optionally being substituted by one or two alkyl groups, and the aforementioned phenyl nuclei optionally being mono- or di-substituted by alkyl or alkoxy groups, the substituents being the same or different and optionally being completely or partially hydrated,

a 5, 6 or 7-member alkylidenimino or alkenylidenimino group optionally substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, in which 5, 6 or 7-member alkenylidenimino or alkenylidenimino group, a methylene group may be replaced by a carbonyl or sulfonyl group,

a bicycloalkane-2,3-dicarboxylic acid imino or bicycloalkene-2,3-dicarboxylic acid imino group in which the bicycloalkane and bicycloalkene parts may each contain 9 or 10 carbon atoms and may be substituted by 1, 2 or 3 methyl groups and an endomethyl group may be replaced by an oxygen atom,

a glutaric acid imino group in which the n-propylene group may be perfluorated and may be substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group,

a maleic acid imido group optionally mono- or di-substituted by an alkyl or phenyl group, the substituents being the same or different,

a 5-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom or via an imino group, which ring contains an imino group, an oxygen or sulfur atom or an imino group and an oxygen, sulfur or nitrogen atom, or a 6-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom containing 1 or 2 nitrogen atoms, an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached both to the 5-member ring and the 6-member ring via two adjacent carbon atoms or an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached to both the 5-member ring and the 6-member ring via an imino group and an adjacent carbon atom, and in an anelated pyridine ring formed in this manner a methine group optionally being replaced by a nitrogen atom and a vinylene group in the 3 and 4 position to the nitrogen atom of the formed pyridine ring optionally being replaced by a sulfur atom, or in an anelated phenyl ring formed in this manner one or two methine groups also optionally being replaced by N atoms, the aforementioned condensed aromatic or heteroaromatic rings in the carbon skeleton optionally being mono-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by an alkyl, alkoxy, hydroxy, phenyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, trifluoromethyl, alkanoyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl group or optionally being di-substituted by fluorine or chlorine atoms, by methyl, methoxy or hydroxy groups, and an NH group optionally present in an imidazole ring optionally being substituted by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or by a cycloalkyl group.

a pyrrolidine, piperidine or pyridine ring bound via a carbon atom, a phenyl radical being condensed on the pyridine ring via two adjacent carbon atoms and a methylene group adjacent to the N atom in a pyrrolidine or piperidine ring optionally being replaced by a carbonyl group,

an imidazolidindione group optionally substituted by an alkyl, phenylalkyl, tetramethylene, pentamethylene or hexamethylene group, a pyridazin-3-one or dihydro-pyridazin-3-one group which may be substituted in the 2 position by an alkyl group optionally substituted by a phenyl group and may also be substituted in the carbon skeleton by 1 or 2 alkyl groups, or an R_{11} -NR₁₀-CO-NR₉ group in which

R₉ is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 8 carbon atoms or a phenylalkyl group, R₁₀ is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl group with 3 to 5 carbon atoms, a phenylalkyl group or a cycloalkyl group with 5 to 7 carbon atoms, R₁₁ is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or one of the radicals R₉, R₁₀ or R₁₁ is also a bicyclohexyl or biphenyl group or R₁₀ and R₁₁ together with the nitrogen atom lying between them are a straight-chained alkylenimino group with 4 to 6 carbon atoms or a morpholino group or R₉ and R₁₁ together are an alkylene group with 2 to 4 carbon atoms,

R_b is a cyano, carboxy, trifluoromethylcarbonylamino, trifluoromethylcarbonylaminomethyl, trifluoromethylsulfonylamino, trifluoromethylsulfonylaminomethyl, alkylsulfonylamino, alkylsulfonylaminomethyl, arylsulfonylamino, arylsulfonylaminomethyl, arylsulfonylaminocarbonyl, benzylsulfonylaminocarbonyl, sulfo, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, alkylcarbonylaminosulfonyl, aralkylcarbonylaminosulfonyl, arylcarbonylaminosulfonyl, sulfomethyl, aminosulfonylmethyl, alkylaminosulfonylmethyl, aralkylaminosulfonylaminomethyl, arylaminosulfonylmethyl, alkylcarbonylaminosulfonylmethyl, aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl, arylcarbonylaminosulfonylmethyl, phosphino, O-alkyl-phosphino, O-aralkyl-phosphino, O-aryl-phosphino, phosphono, O-alkyl-phosphono, O-aralkylphosphono, O-aryl-phosphono, O,O-dialkylphosphono, phosphono-methyl-O-alkyl-phosphono-methyl, O-aralkyl-phosphono-methyl, O-aryl-phosphono methyl, O,O-dialkylphosphono-methyl, phosphato, O-alkyl-phosphato, O-aralkyl-phosphato, O-aryl-phosphato or O,O-dialkoxy-phosphoryl group, a 1H-tetrazoyl, 1H-tetrazolylalkyl, 1H-tetrazolylaminocarbonyl or triazolyl group optionally substituted by an alkyl, trifluoromethyl, phenylalkyl or triphenylmethyl group, an alkylsulfonylaminocarbonyl or perfluoroalkylsulfonylaminocarbonyl group with 1 to 6 carbon atoms each in the alkyl part, an alkoxy carbonyl group with a total of 2 to 7 carbon atoms, an aralkoxy carbonyl group, a pivaloylmethoxycarbonyl, phthalidylmethoxycarbonyl or (1,3-dioxo-4-methyl-cyclopenten-5-yl)-methoxycarbonyl group,

R_c is a hydrogen atom, an alkyl, aralkyl, aryl, carboxy or alkoxy carbonyl group, R_d is a straight-chained or ramified aryl chain with 1 to 10 carbon atoms, a straight-chained or ramified alkenyl or alkynyl group with 2 to 10 carbon atoms each, a cycloalkyl or cycloalkylalkyl group, a phenyl group optionally mono- or di-substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by methyl or methoxy groups, or a biphenyl, naphthyl or heteroaryl group,

R_e and R_f are hydrogen atoms and, if

R₅ is a phthalimino, homophthalimino, 2-carboxyphenylcarbonylamino or 2-carboxyphenylmethylamino group, one carbonyl group in a phthalimino group optionally being replaced by a methylene, alkyl-methylene or dialkyl-methylene group and one methylene group in a homophthalimino group optionally being substituted by one or two alkyl groups, and the aforementioned phenyl nuclei optionally being mono- or di-substituted by alkyl or alkoxy groups, the substituents being the same or different and optionally also being completely or partially hydrated,

a 5, 6 or 7-member alkylenimino or alkenylenimino group that may be substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, in which 5, 6 or 7-

member alkylenimino or alkenyleneimino group one methylene group may be replaced by a carbonyl or sulfonyl group,
 a bicycloalkane-2,3-dicarboxylic acid imino or bicycloalkene-2,3-dicarboxylic acid imino group in which the bicycloalkane and bicycloalkene parts may each contain 9 or 10 carbon atoms and may be substituted by 1, 2 or 3 methyl groups and one endomethylene group may be replaced by an oxygen atom,
 a glutaric acid imino group in which the n-propylene group may be perfluorated and may be substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group,
 a maleic acid imido group optionally mono- or di-substituted by an alkyl or phenyl group, the substituents being the same or different,
 a 5-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom or via an imino group, which ring contains an imino group, an oxygen or sulfur atom or an imino group and an oxygen, sulfur or nitrogen atom, or a 6-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom containing 1 or 2 nitrogen atoms, an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached both to the 5-member ring and the 6-member ring via two adjacent carbon atoms or an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached to both the 5-member ring and the 6-member ring via an imino group and an adjacent carbon atom, and in an anelated pyridine ring formed in this manner a methine group optionally being replaced by a nitrogen atom and a vinylene group in the 3 and 4 position to the nitrogen atom of the formed pyridine ring optionally being replaced by a sulfur atom, or in an anelated phenyl ring formed in this manner one or two methine groups also optionally being replaced by N atoms, the aforementioned condensed aromatic or heteraromatic rings in the carbon skeleton optionally being mono-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by an alkyl, alkoxy, hydroxy, phenyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, trifluoromethyl, alkanoyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl group or optionally being di-substituted by fluorine or chlorine atoms, by methyl, methoxy or hydroxy groups, and an NH group optionally present in an imidazole ring optionally being substituted by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or by a cycloalkyl group, or
 a pyrrolidine, piperidine or pyridine ring bound via a carbon atom, a phenyl radical optionally being condensed on the pyridine ring via two adjacent carbon atoms and a methylene group adjacent to the N atom in a pyrrolidine or piperidine ring optionally being replaced by a carbonyl group,
 an imidazolidindione group optionally substituted by an alkyl, phenylalkyl, tetramethylene, pentamethylene or hexamethylene group,
 a pyridazin-3-one or dihydro-pyridazin-3-one group which may be substituted in the 2 position by an alkyl group optionally substituted by a phenyl group and may also be substituted in the carbon skeleton by 1 or 2 alkyl groups, or
 an R_{11} -NR₁₀-CO-NR₉ group in which R₉, R₁₀ and R₁₁ are as defined above, also mean fluorine, chlorine or bromine atoms, or alkyl or alkoxy groups, their isomeric mixtures, their tautomers, their enantiomers and their salts with inorganic or organic acids or bases,
 with, unless stated otherwise, the aforementioned alkyl, alkylene or alkoxy parts each optionally containing 1 to 4 carbon atoms and the cycloalkyl parts each containing 3 to 7 carbon atoms, as well as
 "an aryl group" being understood to mean a phenyl group optionally mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a hydroxy, alkyl, alkoxy, phenylalkoxy, phenyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,

trifluoromethyl, alkanoyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl group, the alkyl part optionally containing 1 to 4 carbon atoms in each case, or a naphthyl group and "a heteroaryl group" being understood to mean a 5-member heteroaromatic ring containing an imino group, an oxygen or sulfur atom or an imino group and an oxygen, sulfur or nitrogen atom or an imino group and 2 or 3 nitrogen atoms, and a 6-member heteroaromatic ring containing 1, 2 or 3 nitrogen atoms, the aforementioned rings optionally also being mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by an alkyl, alkoxy, hydroxy, phenyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, trifluoromethyl, alkanoyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl group.

2. Phenyl derivatives of general formula I according to Claim 1, in which R_a through R_f , A, B and n are defined with the proviso as indicated in Claim 1 that D_4 through D_7 represent methine groups with the additional provisos (a) through (j) or D_7 represents a nitrogen atom and the radicals D_4 , D_5 and D_6 represent methine groups with the additional provisos (a) through (g) and (k) through (m) or (a) through (g) and (n) through (p), or one of the radicals D_4 , D_5 or D_6 is a nitrogen atom and the remaining radicals of radicals D_4 through D_6 as well as D_7 represent methine groups or two of the radicals D_4 through D_7 are nitrogen atoms and the remaining radicals of radicals D_4 through D_7 represent methine groups, with the additional provisos that either

- (a) n is the number 1 or
- (b) E has the meanings given above for E except for the carbon-carbon bond or
- (c) A has the meanings initially given for A except for the methylene group or
- (d) B has the meanings given above for B except for the oxygen atom or
- (e) R_b has the meanings given above for R_b except for the carboxyl group or
- (f) R_c has the meanings given above for R_c except for the hydrogen atom or
- (g) R_d has the meanings given above for R_d except for the phenyl group or
- (h) R_1 has the meanings given above for R_1 except for the n-butyl group or
- (i) R_4 has the meanings given above for R_4 except for the methyl group in position 7 or
- (j) R_5 has the meanings given above for R_5 except for the hydrogen atom, or that
- (k) R_1 has the meanings given above for R_1 except for the ethyl group or
- (l) R_4 has the meanings given above for R_4 except for the methyl group in position 7
- (m) R_5 has the meanings given above for R_5 except for the methyl group in position 5
- (n) R_1 has the meanings given above for R_1 except for the n-propyl group or
- (o) R_4 has the meanings given above for R_4 except for the hydrogen atom or
- (p) R_5 has the meanings given above for R_5 except for the hydrogen atom and the remaining radicals have the meanings given above,

one methine group indicated in the above definitions of radicals D_4 through D_7 optionally being substituted by the radical R_4 and another methine group indicated in the above definitions of radicals D_4 through D_7 optionally being substituted by the radical R_5 , their isomeric mixtures, their tautomers, their enantiomers and their salts with inorganic or organic acids or bases.

3. Phenylalkyl derivatives of general formula I according to Claim 1 except for

- (i) 2-n-butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazole,
- (ii) 2-n-propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridine and

R₄ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a trifluoromethyl group, a cycloalkyl group, an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms optionally substituted by a hydroxy, alkoxy or alkoxycarbonyl group, and

R₅ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a straight-chained or ramified alkyl or perfluoroalkyl group with 1 to 6 carbon atoms each, a straight-chained or ramified alkenyl or alkynyl group with 2 to 6 carbon atoms each, the aforementioned alkyl and alkenyl parts being optionally mono- or di-substituted in each case by a heteroaryl, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, N-alkyl-alkylcarbonylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl or tetrazol-5-yl group,

an alkoxy group with 1 to 5 carbon atoms,

an alkylsulfonyloxy group with 1 to 4 carbon atoms, a benzene sulfonyloxy or phenylalkane sulfonyloxy group,

an acylamino group optionally substituted at the nitrogen atom by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or by a phenyl, cycloalkyl, phenylalkyl or cycloalkyl group, in which acylamino group the acyl radical is an alkanoyl group with 1 to 5 carbon atoms, an alkoxycarbonyl group with a total of 2 to 4 carbon atoms, an alkylsulfonyl group with 1 to 6 carbon atoms, a benzoyl, benzene sulfonyl, cycloalkylcarbonyl, phenylalkanoyl or cycloalkylalkanoyl group, the aforementioned phenyl nuclei each optionally being mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl or methoxy group, the substituents being the same or different, a phthalimino or homophthalimino group, one carbonyl group in a phthalimino group optionally being replaced by a methylene, alkyl-methylene or dialkyl-methylene group and one methylene group in a homophthalimino group optionally being substituted by one or two alkyl groups, and the aforementioned phenyl nuclei also optionally being mono- or di-substituted by alkyl or alkoxy groups, the substituents being the same or different, and optionally also being completely or partially hydrated,

a 5, 6 or 7-member alkylenimino group optionally substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, in which alkylenimino group one methylene group may be replaced by a carbonyl or sulfonyl group,

a 5-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom or via an imino group, which ring contains an imino group, an oxygen or sulfur atom or an imino group and an oxygen, sulfur or nitrogen atom, or a 6-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom containing 1 or 2 nitrogen atoms, an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached both to the 5-member ring and the 6-member ring via two adjacent carbon atoms or an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached to both the 5-member ring and the 6-member ring via an imino group and an adjacent carbon atom, and in an anelated pyridine ring formed in this manner a methine group optionally being replaced by a nitrogen atom and a vinylene group in the 3 and 4 position to the nitrogen atom of the formed pyridine ring optionally being replaced by a sulfur atom, or in an anelated phenyl ring formed in this manner one or two methine groups also optionally being replaced by N atoms, the aforementioned condensed aromatic or heteraromatic rings in the carbon skeleton optionally being mono-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by an alkyl, alkoxy, hydroxy, phenyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, trifluoromethyl, alkanoyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl group or optionally being di-substituted by fluorine or chlorine atoms, by methyl, methoxy or hydroxy groups, and an NH group optionally present in an imidazole ring optionally being substituted by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or

an R_{11} - NR_{10} - CO - NR_9 group in which
 R_9 is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or a phenylalkyl group,
 R_{10} is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, a phenylalkyl group or a cycloalkyl group with 5 to 7 carbon atoms,
 R_{11} is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or
 R_{10} and R_{11} together with the nitrogen atom lying between them are a straight-chained alkyleneimino group with 4 to 6 carbon atoms or a morpholino group or
 R_9 and R_{11} together are an alkylene group with 2 to 4 carbon atoms,
 R_b is a cyano, carboxy, arylsulfonylaminocarbonyl, benzylsulfonylaminocarbonyl, sulfo, alkylcarbonylaminosulfonyl, aralkylcarbonylaminosulfonyl, arylcarbonylaminosulfonyl, alkylcarbonylaminosulfonylmethyl, aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl, arylcarbonylaminosulfonylmethyl, phosphino, O-alkyl-phosphino, phosphono, O-alkyl-phosphono-O,O-dialkylphosphono, phosphono-methyl, O-alkyl-phosphonomethyl, O,O-dialkylphosphono-methyl, phosphato or O-alkyl-phosphato group, a 1H-tetrazoyl or 1H-tetrazolylalkyl group optionally substituted by a phenylalkyl or triphenylmethyl group, an alkylsulfonylaminocarbonyl or perfluoroalkylsulfonylaminocarbonyl group with 1 to 6 carbon atoms each in the alkyl part, an alkoxycarbonyl group with a total of 2 to 7 carbon atoms or an aralkoxycarbonyl group,
 R_c is a hydrogen atom, a methyl, phenyl, benzyl, carboxy or alkoxycarbonyl group and
 R_d is a straight-chained or ramified alkyl chain with 1 to 6 carbon atoms, a straight-chained or ramified alkenyl or alkynyl group with 2 to 6 carbon atoms each, a cycloalkyl or cycloalkylalkyl group, a phenyl group optionally mono- or di-substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by methyl or methoxy groups, or a biphenyl, naphthyl or heteroaryl group,
 R_e and R_f are hydrogen atoms and, if
 R_5 is a phthalimino or homophthalimino group, one carbonyl group in a phthalimino group optionally being replaced by a methylene, alkyl-methylene or dialkyl-methylene group and one methylene group in a homophthalimino group optionally being substituted by one or two alkyl groups, and the aforementioned phenyl nuclei optionally being mono- or di-substituted by alkyl or alkoxy groups, the substituents being the same or different and optionally also being completely or partially hydrated,
 a 5, 6 or 7-member alkyleneimino group that may be substituted by a tetramethylene or pentamethylene group, in which 5, 6 or 7-member alkyleneimino group one methylene group may be replaced by a carbonyl or sulfonyl group,
 a 5-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom or via an imino group, which ring contains an imino group, an oxygen or sulfur atom or an imino group and an oxygen, sulfur or nitrogen atom, or a 6-member heteroaromatic ring bound via a carbon atom containing 1 or 2 nitrogen atoms, an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached both to the 5-member ring and the 6-member ring via two adjacent carbon atoms or an n-propylene, n-butylene or 1,3-butadienyl group being each attached to both the 5-member ring and the 6-member ring via an imino group and an adjacent carbon atom, and in an anelated pyridine ring formed in this manner a methine group optionally being replaced by a nitrogen atom and a vinylene group in the 3 and 4 position to the nitrogen atom of the formed pyridine ring optionally being replaced by a sulfur atom, or in an anelated phenyl ring formed in this manner one or two methine groups also optionally being replaced by N atoms, the aforementioned condensed aromatic or heteroaromatic rings in the carbon skeleton optionally being mono-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by an alkyl, alkoxy, hydroxy, phenyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, trifluoromethyl, alkanoyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl group or optionally being di-

substituted by fluorine or chlorine atoms, by methyl, methoxy or hydroxy groups, and an NH group optionally present in an imidazole ring optionally being substituted by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or

an R_{11} -NR₁₀-CO-NR₉ group in which R₉ through R₁₁ are as defined above, also mean chlorine or bromine atoms, or methyl or methoxy groups, their isomeric mixtures, their tautomers, their enantiomers and their salts with inorganic or organic acids or bases,

with, unless stated otherwise, the aforementioned alkyl, alkylene or alkoxy parts each optionally containing 1 to 4 carbon atoms and the cycloalkyl parts each containing 3 to 7 carbon atoms, as well as

"an aryl group" being understood to mean a phenyl group optionally mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a hydroxy, alkyl, alkoxy, phenylalkoxy, phenyl or nitro group, the alkyl part optionally containing 1 to 4 carbon atoms in each case, or a naphthyl group and

"a heteroaryl group" being understood to mean a 5-member heteroaromatic ring containing an imino group, an oxygen or sulfur atom or an imino group and an oxygen, sulfur or nitrogen atom or an imino group and 2 or 3 nitrogen atoms, and a 6-member heteroaromatic ring containing 1, 2 or 3 nitrogen atoms, the aforementioned rings optionally also being mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by an alkyl, alkoxy, hydroxy, phenyl or nitro group.

4. Phenylalkyl derivatives of general formula I according to Claim 1 except for

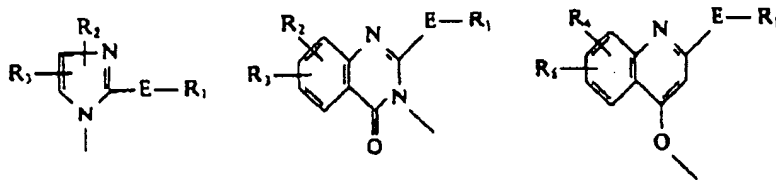
- (i) 2-n-butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazole,
- (ii) 2-n-propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridine and
- (iii) 5,7-dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridine, in which

n is the number 0,

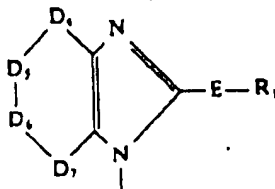
A is a methylene, ethylene or ethylidene group,

B is an oxygen atom or a methylene, imino, methylimino or acetylimino group,

R_a is a group of the formula



or



in which

zero, one or two of the radicals D₄, D₅, D₆ or D₇ is a nitrogen atom and the remaining radicals D₄, D₅, D₆ or D₇ are each methine groups, one methine group also optionally being substituted by the radical R₄ and another methine group optionally being substituted by the radical R₅,

E is a carbon-carbon bond,

R₁ is a straight-chained or ramified alkyl group with 1 to 6 carbon atoms,

R₂ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

R₃ is a hydroxyalkyl group with 1 or 2 carbon atoms,

R₄ is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms and

R₅ is a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a straight-chained or ramified alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

an amino or nitro group,

an acylamino group optionally substituted at the nitrogen atom by an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms, in which acylamino group the acyl radical is an alkanoyl group with 1 to 5 carbon atoms or a benzene sulfonyl group, the aforementioned phenyl nuclei being optionally mono- or di-substituted by a methyl or methoxy group and the substituents being the same or different,

a 5, 6 or 7-member alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups, in which alkyleneimino group one methylene group may be replaced by a carbonyl or sulfonyl group, or a phthalimino, homophthalimino or isoindolin-1-on-yl group,

a benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1 position by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms or

an R₁₁ - NR₁₀ -CO - NR₉ group in which

R₉ is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms or a phenylalkyl group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl part,

R₁₀ is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms or a cyclohexyl group,

R₁₁ is a hydrogen atom, a benzyl group or an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms or

R₉ and R₁₁ together are an alkylene group with 2 or 3 carbon atoms,

R_b is a carboxy, 1H-tetrazoyl or O-alkyl-phosphono or alkylsulfonylamino-carbonyl group with 1 to 3 carbon atoms each in the alkyl part,

R_c is a hydrogen atom or a phenyl group,

R_d is a straight-chained or ramified alkyl chain with 1 to 4 carbon atoms, a cyclohexyl, cyclohexylmethyl, phenyl, biphenyl, methoxyphenyl, chlorophenyl, pyridyl or naphthyl group,

R_e and R_f are hydrogen atoms and, if

R₅ is a benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1 position by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

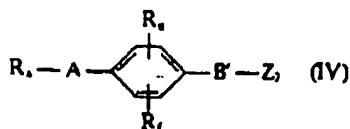
a 5, 6 or 7-member alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups, in which alkyleneimino group one methylene group may be replaced by a carbonyl or sulfonyl group, or

an R₁₁ -NR₁₀ -CO -NR₉ group in which R₉ through R₁₁ are as defined above,

also mean methoxy groups, or chlorine or bromine atoms, their isomeric mixtures, their tautomers, their enantiomers and their salts with inorganic or organic acids or bases.

5. The following compounds of general formula I according to Claim 1:

- (a) 2-n-propyl-4-methyl-1-[4-((α-carboxy)benzyloxy)benzyl]-benzimidazole,
- (b) 2-n-butyl-1-[4-((α-carboxy)benzyloxy)benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazole,



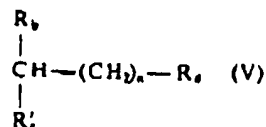
in which

R_a , R_b , R_f and A are as defined in Claims 1 through 5,

B' is a straight-chained or ramified alkylene group with 1 to 4 carbon atoms and

Z_2 is a nucleophilic exit group

is reacted with a compound of the general formula

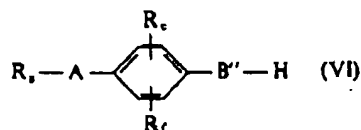


in which

R_b , R_d and n are as defined in Claims 1 through 5, and

R_c is an alkoxy carbonyl group, and a compound obtained in this manner is hydrolyzed or hydrolyzed and decarboxylated if necessary, or

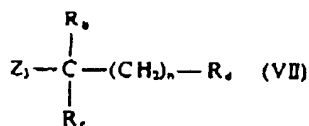
c) to produce compounds of general formula I in which B is an oxygen or sulfur atom or an imino group optionally substituted by an alkyl group, a compound of the general formula



in which

R_a , R_c and R_f are as defined in Claims 1 through 5, and

B'' is an oxygen or sulfur atom or a imino group optionally substituted by an alkyl group, is reacted with a compound of the general formula

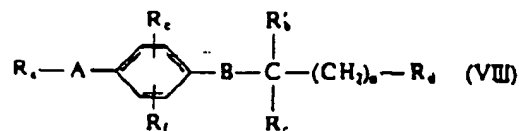


in which

R_b through R_d and n are as defined in Claims 1 through 5, and

Z_3 is a nucleophilic exit group, and a compound obtained in this manner is hydrolyzed if necessary, or

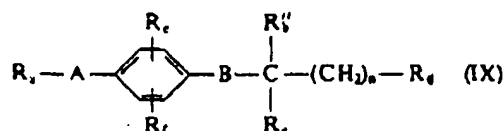
d) to produce a compound of general formula I in which R_b is a carboxy group, a compound of the general formula



in which

R_a , R_e through R_f , A, B and n are as defined in Claims 1 through 5, and R'_b is a group convertible into a carboxy group by means of hydrolysis, thermolysis or hydrogenolysis, is converted into a corresponding carboxy compound, or

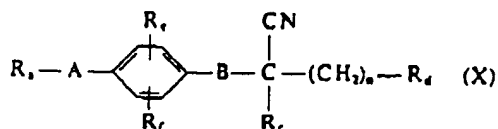
e) to produce a compound of general formula I, in which R_b is a 1H-tetrazolyl group, a protective radical is split off from a compound of the general formula



in which

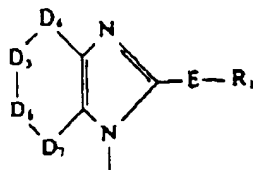
R_a , R_e through R_f , A, B and n are as defined in Claims 1 through 5, and R''_b is a 1H-tetrazolyl group protected in the 1 or 2 position by a protective radical, or

f) to produce a compound of general formula I in which R_b is a 1H-tetrazolyl group, a compound of the general formula

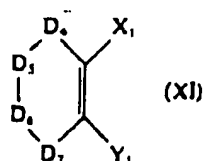


in which R_a , R_e through R_f , A, B and n are as defined in Claims 1 through 5, is reacted with hydrazoic acid or its salts, or

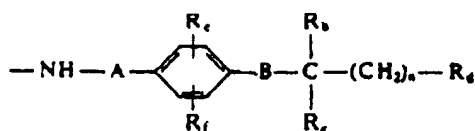
g) to produce compounds of general formula I in which R_a is a group of the formula



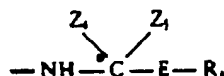
a compound of the general formula



in which D_1 through D_7 are as defined in Claims 1 through 5, one of the radicals X_1 and Y_1 represents a group of the general formula



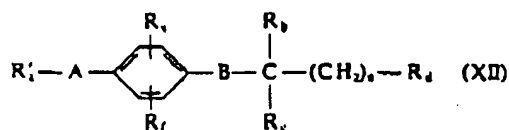
and the other of the radicals X_1 or Y_1 represents a group of the general formula



in which

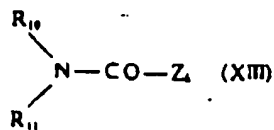
R_1 , A, B, E, n and R_b through R_f are as defined in Claims 1 through 5, Z_4 and Z_5 , which may be the same or different, mean optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups, or Z_4 and Z_5 together mean an oxygen or sulfur atom, an imino group optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, an alkylene dioxy or alkylene dithio group with 2 or 3 carbon atoms each, is cyclized, or

h) to produce compounds of general formula I in which R_5 is an R_{11} - NR_{10} - CO - NR_9 group, a compound of the general formula



in which

R_b through R_f , A, B and n are as defined in Claims 1 through 5, and $R_{a'}$ is one of the radicals cited in Claims 1 through 5 for R_a in which R_5 is an amino group, an alkylamino group with 1 to 8 carbon atoms or a phenylalkylamino group with 1 to 4 carbon atoms in the alkyl part, is reacted with a compound of the formula



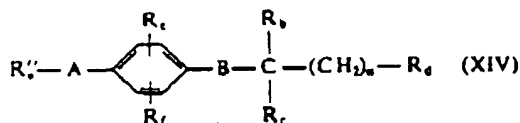
in which

R_{10} is a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl group with 3 to 5 carbon atoms, a phenylalkyl group or a cycloalkyl group with 5 to 7 carbon atoms,

R_{11} is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or one of the radicals R_{10} or R_{11} is also a bicyclohexyl or bicyclophenyl group or R_{10} and R_{11} together with the nitrogen atom lying between them are a straight-chained alkylenimino group with 4 to 6 carbon atoms or a morpholino group, and Z_6 is a nucleophilic exit group or, if one of the radicals R_{10} or R_{11} is a hydrogen atom,

Z_6 together with R_{10} or R_{11} are a nitrogen-carbon bond, or

i) to produce compounds of general formula I in which R_5 is an acylamino group optionally substituted at the nitrogen atom by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, by a phenyl, cycloalkyl, phenylalkyl, cycloalkylalkyl, bicyclohexyl or biphenyl group, in which alkyl group the acyl radical is an alkanoyl group with 1 to 7 carbon atoms, an alkoxy carbonyl group with a total of 2 to 4 carbon atoms, an alkylsulfonyl group with 1 to 6 carbon atoms, a benzoyl, benzene sulfonyl, phenylalkane sulfonyl, naphthalene sulfonyl, cycloalkylcarbonyl, phenylalkanoyl or cycloalkylalkanoyl group, the aforementioned phenyl nuclei each being optionally mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl or methoxy group, and the substituents being the same or different, a compound of the formula

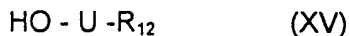


in which

R_b through R_f , A, B and n are as defined in Claims 1 through 5, and

R_a'' is one of the radicals cited for R_a in Claims 1 through 5,

in which R_5 is an amino group optionally substituted by an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms or by a phenyl, cycloalkyl, phenylalkyl, cycloalkylalkyl, bicyclohexyl or biphenyl group, is reacted with a compound of the formula



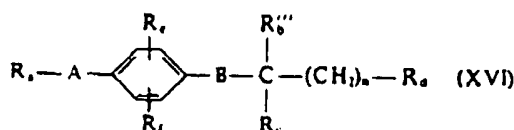
in which

U is a carbonyl or sulfonyl group, and

R_{12} is an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms, a phenyl, phenylalkyl, naphthyl or cycloalkyl group or, if U is a carbonyl

group, a hydrogen atom, the aforementioned phenyl nuclei optionally each being mono- or di-substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl or methoxy group, the substituents being the same or different, or with their reactive derivatives, or

j) to produce compounds of general formula I in which R_b is a phosphono or O-alkyl-phosphono group, a compound of the general formula



in which

A, B, R_a , R_c through R_f and n are as defined in Claims 1 through 5, and R_b''' is an O-alkyl or O,O-dialkyl-phosphono group in which the alkyl part may contain 1 to 5 carbon atoms in each case, is hydrolyzed and

if desired, a compound of general formula I obtained in this manner in which R_2 or R_5 is a nitro group is then converted by means of reduction into a corresponding compound of general formula I in which R_2 or R_5 is an amino group, or

a compound of general formula I obtained in this manner in which B is an imino group is converted by means of alkanoylation into a corresponding compound of general formula I in which B is an imino group substituted by an alkanoyl group with 1 to 4 carbon atoms, or

a compound of general formula I obtained in this manner in which B is an imino group can be converted by means of alkylation into a corresponding of general formula I in which B is an imino group substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, or if necessary, a protective radical used during the reactions for the protection of reactive groups is split off and/or

if desired, an isomer mixture of a compound of general formula I obtained in this manner is fractionated by means of isomeric separation into its isomers of the enantiomers or a compound of general formula I obtained in this manner is converted into its salt, and especially for pharmaceutical application, into its physiologically compatible salt with an inorganic or organic acid or base.